

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

CONTROLOC Control 20 mg comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contém 20 mg de pantoprazol (como sesquihidrato sódico).

Excipiente: contém 1,06 microgramas de lecitina de soja por comprimido gastrorresistente.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente

Comprimidos revestidos por película amarelos ovais biconvexos, com "P20" impresso em tinta castanha numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento a curto prazo dos sintomas de refluxo (por exemplo, azia, regurgitação ácida) nos adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 20 mg de pantoprazol (um comprimido) por dia.

Pode ser necessário tomar os comprimidos durante 2 a 3 dias consecutivos para alcançar a melhoria dos sintomas. Depois de ocorrido o alívio completo dos sintomas, o tratamento deve ser descontinuado. O tratamento não deve exceder 4 semanas sem consultar um médico.

Se não se obtiver o alívio dos sintomas no espaço de 2 semanas de tratamento continuado, o doente deve ser instruído a consultar um médico.

Populações especiais

Não é necessário qualquer ajustamento da dose em doentes idosos ou em doentes com insuficiência renal ou hepática.

Uso pediátrico

CONTROLOC Control não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

Modo de administração

CONTROLOC Control 20 mg comprimidos gastrorresistentes não devem ser mastigados ou partidos, e devem ser engolidos inteiros, com líquido antes das refeições.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa, à soja ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

Co-administração com atazanavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser instruídos a consultarem um médico se:

- Sofrerem de perda de peso involuntária, anemia, hemorragias gastrointestinais, disfagia, vómitos persistentes ou vómitos com sangue, dado que pode aliviar os sintomas e atrasar o diagnóstico de uma doença grave. Nestes casos, a doença maligna deve ser excluída.
- Tiverem tido úlcera gástrica prévia ou se tiverem sido submetidos a uma cirurgia gastrointestinal prévia.
- Estiverem submetidos a tratamento sintomático continuado da indigestão ou azia durante 4 semanas ou mais.
- Tiverem icterícia, insuficiência hepática ou doença hepática.
- Tiverem qualquer outra doença grave que afecte o bem-estar geral.
- Tiverem mais de 55 anos de idade, com sintomas novos ou recentemente alterados.

Os doentes com sintomas recorrentes a longo prazo de indigestão ou azia devem consultar o seu médico em intervalos regulares. Especialmente, os doentes com mais de 55 anos de idade que tomem numa base diária quaisquer medicamentos não sujeitos a receita médica para a indigestão ou azia devem informar o seu médico ou farmacêutico.

Os doentes não devem tomar de forma concomitante outro inibidor da bomba de prótons ou antagonista H₂.

Os doentes devem consultar o seu médico antes de tomarem este medicamento no caso de estar prevista a realização de uma endoscopia ou de um teste respiratório da ureia.

Os doentes devem ser informados de que os comprimidos não se destinam a proporcionar alívio imediato.

Os doentes podem começar a sentir um alívio sintomático depois de cerca de um dia de tratamento com pantoprazol, embora possa ser necessário tomá-lo durante 7 dias para assegurar o controlo completo da azia. Os doentes não devem tomar pantoprazol como um medicamento preventivo.

A redução da acidez gástrica, causada por quaisquer meios – incluindo os inibidores da bomba de prótons – aumenta as contagens gástricas de bactérias normalmente presentes no tracto gastrointestinal. O tratamento com medicamentos redutores da acidez conduz a um risco ligeiramente acrescido de infecções gastrointestinais, tais como *Salmonella*, *Campylobacter* ou *C. difficile*.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

CONTROLOC Control pode reduzir a absorção de substâncias activas cuja biodisponibilidade depende do pH gástrico (por exemplo, cetoconazol).

Foi demonstrado que a co-administração de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg com omeprazol (40 mg uma vez por dia) ou atazanavir 400 mg com lansoprazol (dose única de 60 mg) a voluntários saudáveis resultou na redução substancial da biodisponibilidade do atazanavir. A absorção do atazanavir é dependente do pH. Consequentemente, o pantoprazol não pode ser co-administrado com atazanavir (ver secção 4.3).

O pantoprazol é metabolizado no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450. Não pode ser excluída a interacção de pantoprazol com outras substâncias metabolizadas pelo mesmo sistema enzimático. Contudo, não se observaram interacções clínicas significativas em testes específicos com

carbamazepina, cafeína, diazepam, diclofenac, digoxina, etanol, glibenclamida, metoprolol, naproxeno, nifedipina, fenitoína, piroxicam, teofilina e contraceptivos orais que contêm levonorgestrel e etinil estradiol.

Apesar de não ter sido observada qualquer interação durante a administração concomitante de fenprocoumon ou varfarina em estudos farmacocinéticos clínicos, foram descritos poucos casos isolados de alterações no INR (*International Normalized Ratio*) durante o tratamento concomitante no período após o lançamento no mercado. Consequentemente, em doentes tratados com anticoagulantes cumarínicos (por exemplo, fenprocoumon ou varfarina), é recomendado monitorizar o tempo de protrombina/ INR após o início, no final ou durante o final da utilização irregular de pantoprazol.

Não ocorreram interações, com a administração concomitante de antiácidos.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de pantoprazol em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Estudos pré-clínicos não revelaram quaisquer indícios de fertilidade diminuída ou efeitos teratogénicos (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez.

Aleitamento

Desconhece-se se o pantoprazol é excretado no leite materno humano. Estudos em animais demonstraram a excreção de pantoprazol no leite materno. Este medicamento não deve ser utilizado durante o período de aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Podem ocorrer reacções adversas medicamentosas, como tonturas e distúrbios visuais (ver secção 4.8). Se afectados, os doentes não devem conduzir nem utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Prevê-se que cerca de 5% dos doentes venham a sofrer de reacções adversas medicamentosas (RAMs). As RAM notificadas com mais frequência são diarreia e dores de cabeça, ocorrendo ambas em cerca de 1% dos doentes. Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com pantoprazol.

Na tabela abaixo os efeitos indesejáveis são classificados de acordo com a seguinte classificação de frequência.

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Efeitos indesejáveis com pantoprazol em ensaios clínicos e experiência pós-introdução no mercado

Frequência Classe de sistemas de órgãos	Pouco frequente	Raro	Muito raro	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia, trombocitopenia	
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça; Tonturas			
Afecções oculares		Perturbações da visão / visão turva		
Doenças gastrointestinais	Diarreia; Náuseas / vômitos; Distensão e edema abdominal; Obstipação; Secura da boca; Dor e desconforto abdominal			
Doenças renais e urinárias				Nefrite intersticial
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção / exantema / erupção cutânea; Prurido	Urticária; Angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilidade
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia; Mialgia		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiperlipidemias e aumento dos lípidos (triglicéridos, colesterol); Oscilações do peso		Hiponatremia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, fadiga e mal-estar	Aumento da temperatura corporal; Edema periférico		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (incl. reacções anafiláticas e choque anafilático)		

Afecções hepatobiliares	Aumento dos enzimas hepáticos (transaminases, γ -GT)	Aumento da bilirrubina		Lesões hepatocelulares; Icterícia; Falência hepatocelular
Perturbações do foro psiquiátrico	Perturbações do sono	Depressão (e todos os agravamentos)	Desorientação (e todos os agravamentos)	Alucinações; Confusão (sobretudo em doentes com predisposição, bem como o agravamento destes sintomas previamente existentes)

4.9 Sobredosagem

Desconhece-se a existência de sintomas de sobredosagem no homem.

A administração i.v. de doses até 240 mg, durante 2 minutos, foi bem tolerada.

Como o pantoprazol se liga extensivamente às proteínas, não é prontamente dialisável.

Em caso de sobredosagem com sinais clínicos de intoxicação, além do tratamento sintomático e de suporte, não existem recomendações terapêuticas específicas a fazer.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da bomba de protões, código ATC: A02BC02

Mecanismo de acção

O pantoprazol é um benzimidazol substituído que inibe a secreção de ácido clorídrico no estômago através do bloqueio específico das bombas de protões das células parietais.

No ambiente ácido das células parietais, o pantoprazol é convertido na sua forma activa, uma sulfenamida cíclica, que inibe o enzima H^+ , K^+ -ATPase, ou seja, a etapa final da produção de ácido clorídrico no estômago.

A inibição é dependente da dose e afecta a secreção ácida basal e estimulada. Na maioria dos doentes, o alívio dos sintomas de azia e refluxo ácido é alcançado em 1 semana. O pantoprazol reduz a acidez no estômago e, conseqüentemente, aumenta a gastrina de forma proporcional à redução da acidez. O aumento da gastrina é reversível. Como o pantoprazol se liga ao enzima distal relativamente ao nível dos receptores celulares, pode inibir a secreção de ácido clorídrico, independentemente da estimulação por outras substâncias (acetilcolina, histamina, gastrina). O efeito é o mesmo, quer a substância activa seja administrada por via oral ou por via intravenosa.

Os valores de gastrina em jejum aumentam por acção de pantoprazol. Na terapêutica a curto prazo, na maioria dos casos, estes valores não ultrapassam o limite superior dos valores normais. Durante o tratamento prolongado, os níveis de gastrina duplicam na maioria dos casos. Ocorre um aumento exagerado apenas em casos isolados. Como resultado, um aumento ligeiro a moderado no número das células endócrinas específicas (ECL) no estômago é observado numa minoria de casos durante o tratamento a longo prazo (hiperplasia adenomatosa si mples). Porém, de acordo com os estudos realizados até ao momento, a formação de precursores carcinogénicos (hiperplasia atípica) ou carcinoides gástricos, encontrados em experiências realizadas em animais (ver secção 5.3), não foram observados no ser humano.

Eficácia clínica

Numa análise retrospectiva de 17 estudos em 5960 doentes com doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) que foram tratados com 20 mg de pantoprazol em monoterapia, os sintomas associados ao refluxo ácido como, por exemplo, azia e regurgitação ácida, foram avaliados de acordo com uma metodologia padronizada. Os estudos seleccionados tinham de ter tido pelo menos um ponto de registo de sintoma de refluxo ácido às 2 semanas. O diagnóstico da DRGE nestes estudos baseou-se numa avaliação endoscópica, à excepção de um estudo no qual a inclusão dos doentes baseou-se apenas na sintomatologia.

Nestes estudos, a percentagem de doentes com alívio completo da azia após 7 dias variou entre 54,0% e 80,6% no grupo do pantoprazol. Após 14 e 28 dias, obteve-se um alívio completo da azia entre 62,9% a 88,6% e 68,1% a 92,3% dos doentes, respectivamente.

Para o alívio completo da regurgitação ácida, obtiveram-se resultados semelhantes aos da azia. Após 7 dias, a percentagem de doentes com alívio completo da regurgitação ácida variou entre 61,5% e 84,4%, após 14 dias variou entre 67,7% e 90,4% e, após 28 dias, variou entre 75,2% e 94,5%, respectivamente.

Demonstrou-se de forma consistente que o pantoprazol é superior ao placebo e H2RA e não-inferior a outros inibidores da bomba de prótons. As taxas de alívio dos sintomas de refluxo ácido foram amplamente independentes da fase inicial da DRGE.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética não varia após a administração única ou repetida. No intervalo posológico de 10 a 80 mg, a cinética plasmática do pantoprazol é linear após administração oral e intravenosa.

Absorção

O pantoprazol é total e rapidamente absorvido após a administração oral. Constatou-se que a biodisponibilidade absoluta do comprimido corresponde a cerca de 77 %. Em média, as concentrações séricas máximas ($C_{máx.}$) de cerca de 1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ são alcançadas cerca de 2,0 h – 2,5 h pós-administração ($t_{máx.}$) de uma dose oral única de 20 mg e estes valores mantêm-se constantes após administração múltipla. A ingestão concomitante de alimentos não teve qualquer influência na biodisponibilidade (AUC ou $C_{máx.}$), mas aumentou a variabilidade do tempo de retardamento (t_{lag}).

Distribuição

O volume de distribuição é de cerca de 0,15 l/kg e a ligação às proteínas séricas é de cerca de 98%.

Metabolismo e excreção

A depuração é de cerca de 0,1 l/h/kg e a semi-vida terminal ($t_{1/2}$) é de cerca de 1 h. Foram poucos os casos de indivíduos com atrasos na eliminação. Dada a ligação específica de pantoprazol às bombas de prótons na célula parietal, a semi-vida de eliminação não está directamente relacionada com a maior duração de acção (inibição da secreção ácida).

O pantoprazol é quase exclusivamente metabolizado no fígado. A eliminação renal representa a principal via de excreção (cerca de 80%) para os metabolitos de pantoprazol; o restante é eliminado nas fezes. O metabolito principal, tanto no soro como na urina, é o desmetilpantoprazol, que é conjugado com o sulfato. A semi-vida do principal metabolito (cerca de 1,5 h) não é muito superior à do pantoprazol.

Populações especiais

Insuficiência renal

Não é recomendada a redução da dose ao administrar pantoprazol a doentes com limitações na função renal (inclusive doentes a fazer diálise, que elimina apenas quantidades insignificantes do pantoprazol). Nos indivíduos saudáveis, a semi-vida do pantoprazol é curta. Apesar do metabolito

principal ter uma semi-vida mais longa (2-3 h), a excreção mantém-se rápida, não ocorrendo a sua acumulação.

Insuficiência hepática

Após a administração de pantoprazol a doentes com insuficiência hepática (classes A, B e C segundo Child-Pugh), os valores da semi-vida aumentaram para entre 3 e 7 h e os valores de AUC aumentaram num factor de 3-6, enquanto a $C_{máx}$ aumentou apenas ligeiramente, num factor de 1,3, comparativamente com os indivíduos saudáveis.

Idosos

O aumento ligeiro dos valores de AUC e $C_{máx}$ observado em voluntários idosos comparativamente aos indivíduos mais jovens não foi clinicamente relevante.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Nos estudos de carcinogenicidade, com a duração de 2 anos, em ratos, foram detectadas neoplasias neuroendócrinas. Adicionalmente, num estudo foram detectados papilomas das células pavimentosas no estômago de ratos,. Foi cuidadosamente investigado o mecanismo através do qual os benzimidazóis substituídos originam a formação de carcinóides gástricos, tendo-se concluído que existe uma reacção secundária aos elevados níveis séricos de gastrina, que ocorrem no rato durante o tratamento crónico com doses elevadas.

Nos estudos com roedores com a duração de dois anos, foi observado nos ratos (em apenas um ensaio em ratos) e nos ratinhos fêmeas, um aumento do número de tumores hepáticos. Este aumento foi interpretado como resultado da elevada taxa de metabolização do pantoprazol a nível hepático. Num ensaio de 2 anos de duração, foi observado um ligeiro aumento das alterações neoplásicas da tiróide no grupo de ratos tratado com a dose mais elevada (200 mg/kg). A ocorrência destas neoplasias está associada com as alterações induzidas pelo pantoprazol na transformação da tiroxina no fígado de rato. Uma vez que a dose terapêutica para o ser humano é inferior, não é provável a ocorrência de efeitos adversos sobre a tiróide.

Nos estudos em animais (ratos) 5 mg/kg foi o NOAEL (No Observed Adverse Effect Level – Nível sem efeito adverso observado) observado para a embriotoxicidade. Os exames realizados não revelaram sinais de comprometimento da fertilidade ou efeitos teratogénicos.

A penetração na placenta foi investigada no rato, tendo-se constatado que aumentava com o decorrer da gestação. Como resultado, a concentração de pantoprazol a nível fetal aumenta pouco tempo antes do nascimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo

Carbonato de sódio, anidro
Manitol (E421)
Crospovidona
Povidona K90
Estearato de cálcio

Revestimento

Hipromelose
Povidona K25
Dióxido de titânio (E171)

Óxido férrico amarelo (E172)
Propilenoglicol
Copolímero etilacrilato do ácido metacrílico (1:1)
Laurilsulfato de sódio
Polisorbato 80
Citrato de tri-etilo

Tinta de impressão

Goma-laca
Óxido férrico vermelho (E172)
Óxido férrico preto (E172)
Óxido férrico amarelo (E172)
Lecitina de soja
Dióxido de titânio (E171)
Anti-espuma DC 1510

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alumínio/Alumínio contendo 7 ou 14 comprimidos gastrorresistentes ou blisters de Alumínio/Alumínio com reforço de cartão contendo 7 ou 14 (2x7) comprimidos gastrorresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Nycomed GmbH
Local de fabrico Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
D-16515 Oranienburg
Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento não sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, como descrito na versão 3.0 datada de 07.11.2008 apresentada no Módulo 1.8.1 do Pedido de Autorização de Introdução no Mercado, está implementado antes e enquanto o produto estiver no mercado.

RPS

A submissão dos RPS planeada para CONTROLLOC Control 20mg comprimidos gastrorresistentes deve seguir a submissão planeada para os RPS para o medicamento de referência.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER

EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER COM REFORÇO DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

CONTROLOC Control 20 mg comprimidos gastroresistentes

Pantoprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido gastroresistente contém 20 mg de pantoprazol (como sesquihidrato sódico).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja. Consultar o folheto informativo para obter informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos gastroresistentes

14 comprimidos gastroresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

Val.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento não sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Para o tratamento a curto prazo dos sintomas de refluxo (por exemplo, azia, regurgitação ácida) nos adultos.

Tomar um comprimido (20 mg) por dia. Não exceder esta dose. Este medicamento pode não proporcionar um alívio imediato.

Alivia a azia.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CONTROLOC Control 20 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**REFORÇO DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CONTROLOC Control 20 mg comprimidos gastroresistentes
Pantoprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido gastroresistente contém 20 mg de pantoprazol (como sesquihidrato sódico).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja. Consultar o folheto informativo para obter informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos gastroresistentes
14 comprimidos gastroresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento não sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Para o tratamento a curto prazo dos sintomas de refluxo (por exemplo, azia, regurgitação ácida) nos adultos.

Tomar um comprimido (20 mg) por dia. Não exceder esta dose. Este medicamento pode não proporcionar um alívio imediato.

Alivia a azia.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

CONTROLOC Control 20 mg comprimidos gastrorresistentes
Pantoprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nycomed GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

Val.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

CONTROLOC Control 20 mg comprimidos gastrorresistentes Pantoprazol

Este folheto contém informações importantes para si. Leia-o atentamente.

Este medicamento pode ser adquirido sem receita médica. No entanto, é necessário tomar CONTROLOC Control com precaução para obter os devidos resultados.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso precise de esclarecimentos ou conselhos, consulte o seu farmacêutico.
- Em caso de agravamento ou persistência dos sintomas após 2 semanas, consulte o seu médico.
- Não deve tomar CONTROLOC Control comprimidos durante mais de 4 semanas sem consultar um médico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é CONTROLOC Control e para que é utilizado
2. Antes de tomar CONTROLOC Control
3. Como tomar CONTROLOC Control
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CONTROLOC Control
6. Outras informações

1. O QUE É CONTROLOC CONTROL E PARA QUE É UTILIZADO

CONTROLOC Control contém a substância activa pantoprazol, que bloqueia a ‘bomba’ que produz ácido estomacal. Logo, reduz a quantidade de ácido no seu estômago.

CONTROLOC Control é utilizado para o tratamento a curto prazo dos sintomas de refluxo (por exemplo, azia, regurgitação ácida) nos adultos.

O refluxo é o retorno do ácido do estômago para o esófago (“tubo de alimentação”), que pode ficar inflamado e doloroso. Isto pode originar sintomas como uma sensação de ardor dolorosa no peito que sobe até à garganta (azia) e um sabor amargo na boca (regurgitação ácida).

Pode obter um alívio dos sintomas de refluxo ácido e azia logo após um dia de tratamento com CONTROLOC Control, mas este medicamento não se destina a proporcionar alívio imediato. Pode ser necessário tomar os comprimidos durante 2 a 3 dias consecutivos para alívio dos sintomas.

2. ANTES DE TOMAR CONTROLOC CONTROL

Não tome CONTROLOC Control:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao pantoprazol, à soja ou a qualquer outro componente de CONTROLOC Control (enumerados na secção 6 ‘Qual a composição de CONTROLOC Control’).
- se está a tomar um medicamento que contém atazanavir (para o tratamento da infecção pelo VIH)
- se tem menos de 18 anos de idade
- se está grávida ou a amamentar

Tome especial cuidado com CONTROLOC Control

Fale primeiro com o seu médico se:

- foi tratado continuamente à azia ou indigestão durante 4 semanas ou mais

- tem mais de 55 anos de idade e está submetido a um tratamento diário com medicamentos não sujeitos a receita médica para a indigestão
- tem mais de 55 anos de idade e apresenta sintomas novos ou recentemente alterados
- teve previamente uma úlcera gástrica ou se foi submetido a uma cirurgia do estômago
- tem problemas hepáticos ou icterícia (amarelecimento da pele ou olhos)
- consulta regularmente o seu médico devido a queixas ou doenças graves
- vai ser submetido a uma endoscopia ou a um teste respiratório denominado teste de C-ureia.

Informe de imediato o seu médico, antes ou depois de tomar este medicamento, se constatar algum dos seguintes sintomas, que podem ser indicativos de uma outra doença, mais grave:

- uma perda de peso involuntária (não relacionada com a dieta alimentar ou um programa de exercício)
- vômitos, sobretudo se repetidos
- vômitos com sangue; este pode aparecer como grãos de café escuros no seu vômito
- sangue nas fezes, que podem parecer pretas ou com um aspecto de alcatrão
- dificuldade em engolir ou dor ao engolir
- ar pálido e sensação de fraqueza (anemia)
- dor no peito
- dor de estômago
- diarreia grave e/ou persistente, na medida em que o CONTROLOC Control foi associado a um pequeno aumento da diarreia infecciosa

O seu médico pode decidir que talvez necessite de realizar alguns exames.

Se tiver de realizar uma análise ao sangue, informe o seu médico de que está a tomar este medicamento.

Pode obter um alívio dos sintomas de refluxo ácido e azia logo após um dia de tratamento com CONTROLOC Control, mas este medicamento não se destina a proporcionar alívio imediato. Não deve tomá-lo como medida de prevenção.

Se sofre de sintomas repetidos de azia ou indigestão há já algum tempo, lembre-se de consultar o seu médico regularmente.

Ao tomar CONTROLOC Control com outros medicamentos

CONTROLOC Control pode impedir o funcionamento adequado de outros medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar quaisquer medicamentos que contêm uma das seguintes substâncias activas:

- cetoconazol (utilizado para infecções fúngicas)
- varfarina e fenprocoumon (utilizados para diluir o sangue e prevenir a formação de coágulos).
Pode necessitar de análises ao sangue adicionais
- atazanavir (utilizado para o tratamento da infecção pelo VIH). Não pode utilizar CONTROLOC Control se estiver a tomar atazanavir.

Não tome CONTROLOC Control com outros medicamentos que limitam a quantidade de ácido produzida no seu estômago, como um outro inibidor da bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol ou rabeprazol) ou um antagonista de H₂ (por exemplo, ranitidina, famotidina).

Contudo, pode tomar CONTROLOC Control com antiácidos (por exemplo, magaldrato, ácido algínico, bicarbonato de sódio, hidróxido de alumínio, carbonato de magnésio ou combinações destas substâncias), se necessário.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto também inclui medicamentos à base de plantas ou homeopáticos.

Ao tomar CONTROLOC Control com alimentos e bebidas

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com líquido antes de uma refeição.

Gravidez e aleitamento

Não tome CONTROLOC Control se estiver grávida, pensar que pode estar grávida ou estiver a amamentar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se sentir efeitos secundários como tonturas ou visão afectada.

Informações importantes sobre alguns componentes de CONTROLOC Control

CONTROLOC Control contém lecitina de soja. Se for alérgico ao amendoim ou à soja, não tome este medicamento.

3. COMO TOMAR CONTROLOC CONTROL

Tome sempre CONTROLOC Control exactamente conforme descrito neste folheto informativo. Deve consultar o seu médico ou farmacêutico se tiver alguma dúvida.

Tome um comprimido por dia. Não exceda esta dose recomendada de 20 mg de pantoprazol por dia.

Deve tomar este medicamento durante pelo menos 2 a 3 dias consecutivos. Deixe de tomar CONTROLOC Control quando estiver totalmente livre de sintomas. Pode obter um alívio dos sintomas de refluxo ácido e azia logo após um dia de tratamento com CONTROLOC Control, mas este medicamento não se destina a proporcionar alívio imediato.

Se não obtiver qualquer alívio dos sintomas depois de tomar este medicamento continuamente durante 2 semanas, consulte o seu médico.

Não tome CONTROLOC Control comprimidos durante mais de 4 semanas sem consultar o seu médico.

Tome o comprimido antes de uma refeição, à mesma hora todos os dias. Deve engolir o comprimido inteiro com um pouco de água. Não mastigue nem parta o comprimido.

Crianças e adolescentes

CONTROLOC Control não deve ser utilizado por crianças e jovens com menos de 18 anos de idade.

Se tomar mais CONTROLOC Control do que deveria

Informe o seu médico ou farmacêutico de imediato. Se possível, leve o seu medicamento e este folheto informativo consigo. Não existem sintomas conhecidos de sobredosagem.

Caso se tenha esquecido de tomar CONTROLOC Control

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a sua próxima dose normal, no dia seguinte, à hora habitual.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, CONTROLOC Control pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Informe de imediato o seu médico ou contacte as Urgências do hospital mais próximo se apresentar alguns dos seguintes **efeitos secundários graves**. Deixe de tomar imediatamente este medicamento mas leve este folheto informativo e/ou os comprimidos consigo.

- **Reacções alérgicas graves (raras):** Reacções de hipersensibilidade, as chamadas reacções anafiláticas, choque anafilático e angioedema. Os sintomas típicos são: inchaço do rosto, lábios, boca, língua e/ou garganta, que podem causar dificuldades ao engolir ou respirar, urticária, tonturas graves com batimento cardíaco extremamente rápido e sudação intensa.
- **Reacções cutâneas graves (frequência desconhecida):** erupção com inchaço, formação de bolhas ou descamação da pele, pele solta e hemorragias à volta dos olhos, nariz, boca ou órgãos genitais e deterioração rápida do seu estado geral de saúde, ou aparecimento de erupção na pele com exposição ao sol.
- **Outras reacções graves (frequência desconhecida):** amarelecimento da pele e dos olhos (devido a lesões no fígado graves), ou problemas renais como micção dolorosa e dor na zona inferior das costas com febre.

Os efeitos secundários podem ocorrer com determinadas frequências, que são definidas do seguinte modo:

- muito frequentes: afecta mais de 1 em cada 10 utilizadores
 - frequentes: afecta entre 1 a 10 em cada 100 utilizadores
 - pouco frequentes: afecta entre 1 a 10 em cada 1.000 utilizadores
 - raros: afecta entre 1 a 10 em cada 10.000 utilizadores
 - muito raros: afecta menos de 1 em cada 10.000 utilizadores
 - desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.
- **Efeitos secundários pouco frequentes:**
dores de cabeça; tonturas; diarreia; sensação de mal-estar, vômitos; inchaço e flatulência (gases); obstipação; boca seca; dor de barriga e desconforto abdominal; erupções ou urticária; comichão; sensação de fraqueza, exaustão ou geralmente indisposição; distúrbios do sono; aumento dos enzimas hepáticos numa análise ao sangue.
 - **Efeitos secundários raros:**
distúrbios da visão, como visão turva; dor nas articulações; dores musculares; alterações de peso; temperatura corporal alta; inchaço das extremidades; reacções alérgicas; depressão; níveis aumentados de bilirrubina e gordura no sangue (observados nas análises ao sangue).
 - **Efeitos secundários muito raros:**
desorientação; redução do número de plaquetas sanguíneas, que pode fazer com que apresente mais hemorragias ou hematomas do que o normal; redução do número de glóbulos brancos, que pode levar a infecções mais frequentes.
 - **Frequência desconhecida:**
alucinações, confusão (sobretudo nos doentes com um historial destes sintomas); diminuição do nível de sódio no sangue.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR CONTROLLOC Control

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize CONTROLLOC Control após o prazo de validade impresso no embalagem e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de CONTROLLOC Control

- A substância activa é o pantoprazol. Cada comprimido contém 20 mg pantoprazol (como sesquihidrato sódico).
- Os outros componentes são:
 - Núcleo: carbonato de sódio (anidro), manitol, crospovidona, povidona K90, estearato de cálcio.
 - Revestimento: hipromelose, povidona, dióxido de titânio (E171), óxido férrico amarelo (E172), propilenoglicol, copolímero etilacrilato do ácido metacrílico, laurilsulfato de sódio, polisorbato 80, citrato de tri-etilo.
 - Tinta de impressão: goma-laca, óxido férrico vermelho, preto e amarelo (E172), lecitina de soja, dióxido de titânio (E 171) e anti-espuma DC 1510.

Qual o aspecto de CONTROLLOC Control e conteúdo da embalagem

Os comprimidos gastrorresistentes são comprimidos revestidos por película amarelos ovais biconvexos, com "P20" impresso numa face.

CONTROLLOC Control está disponível em blisters de Alumínio/Alumínio com ou sem reforço de cartão.

As embalagens contêm 7 ou 14 comprimidos gastrorresistentes. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Nycomed GmbH
Local de fabrico Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98, 16515 Oranienburg
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

As seguintes recomendações para mudanças a nível do estilo de vida e alimentação podem também ajudar a aliviar os sintomas relacionados com a azia ou o refluxo ácido.

- Evite grandes refeições
- Coma devagar
- Deixe de fumar
- Reduza o consumo de álcool e cafeína
- Reduza o peso (se tiver excesso de peso)
- Evite usar roupa ou cintos apertados
- Evite comer menos de três horas antes da hora de deitar
- Levante a cabeceira da cama (se sofrer de sintomas nocturnos)
- Diminua a ingestão de alimentos que podem causar azia. Estes podem incluir: chocolate, hortelã-pimenta, hortelã-comum, alimentos gordos e fritos, alimentos ácidos, alimentos

picantes, sumos de citrinos e outras frutas, tomate.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA RECUSA DA REIVINDICAÇÃO DE UM ANO DE EXCLUSIVIDADE DOS DADOS APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA RECUSA DA REIVINDICAÇÃO DE UM ANO DE EXCLUSIVIDADE DOS DADOS APRESENTADOS PELA EMEA

No âmbito do artigo 74.º-a da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, o requerente reivindicou um ano de exclusividade dos dados apresentados no pedido de alteração da classificação de medicamento sujeito a receita médica para medicamento não sujeito a receita médica. Esta exclusividade exige que a alteração da classificação “tenha sido autorizada com base em testes pré-clínicos ou ensaios clínicos significativos”.

A justificação do requerente baseou-se em 6 estudos “não publicados”, 5 estudos completos e um estudo publicado apenas na forma de resumo, os quais foram fornecidos para apoiar o pedido (BY1023/BGI022, BY1023/BF010, BY1023/ESP009, BY1023/MEX020, BY1023/FK3037 e BY1023/VMG309). Afirmava-se que estes 6 estudos apoiam a nova proposta de indicação e duração do tratamento ao proporcionar pelo menos um ponto de registo de sintomas relacionados com o refluxo durante os primeiros 14 dias de tratamento com pantoprazol sendo, por conseguinte, considerados significativos para o pedido. O estudo BY1023/BGI022 foi destacado em particular. Durante o procedimento, o requerente apresentou fundamentação adicional para o pedido. O requerente sublinhou que estes estudos demonstravam a eficácia num cenário de medicamento não sujeito a receita médica em relação à proposta de indicação e posologia relacionada, a qual difere da do medicamento sujeito a receita médica. Para além do estudo BGI022 (CSR 257/2004), o requerente fez também referência ao estudo MEX020 (CSR 200/2004). O requerente mencionou igualmente os estudos BF010 (CSR 298E/99) e VMG309 (CSR 323/2004), que se considerava fornecerem dados sobre o alívio precoce dos sintomas de refluxo. De um modo geral, o requerente considerou que os novos dados dos estudos acima referidos acrescentavam informações significativas para apoiar a classificação de medicamento não sujeito a receita médica, tendo tanto efeito como relevância para a avaliação.

O CHMP reviu os dados clínicos apresentados, tendo em conta as disposições do artigo 74.º-A da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, para apoiar a classificação de CONTROLLOC Control 20 mg comprimidos gastrorresistentes como “medicamento não sujeito a receita médica”.

De entre os 17 estudos fornecidos para apoiar o pedido, os 11 estudos seguintes não formavam a base do pedido do requerente relativo à exclusividade dos dados:

N.º do estudo (N.º CSR)	Objectivo principal	Objectivo secundário	Tratamento	Duração	N (ITT)	Resultados
BY1023/BGSA017 (245/98)	Alívio da azia na DRGE Estádio 0	Tempo até à ausência dos sintomas-chave de DRGE	Pan 20, Placebo	2 semanas	219	O pantoprazol foi superior ao placebo
BY1023/FK3059 (93/2001)	Alívio dos sintomas-chave da DRGE após 28 dias	Alívio dos sintomas-chave da DRGE após 14 dias	Pan 20, Ran 300 uma vez por dia	4 semanas	338	O pantoprazol foi superior à ranitidina
BY1023/VMG306 (302/98)	Alívio dos sintomas-chave da DRGE Estádio 0/I após 4 semanas de tratamento	Conduz ao alívio dos sintomas após 2 semanas de tratamento	Pan 20, Ran 150 bid	4 semanas	356	O pantoprazol foi superior à ranitidina
BY1023/VMG305 (301/98)	Alívio dos sintomas-chave da DRGE Estádio 0/I após 4 semanas de tratamento	Alívio dos sintomas de DRGE após 2 semanas de tratamento	Pan 20, Lan 15	4 semanas	375	O pantoprazol foi não inferior ao lansoprazol após 4 semanas de

						tratamento
BY1023/M3-316 (152/2003)	Alívio dos sintomas de DRGE Estádio A-D	Avaliação dos sintomas GI no dia 14 e 28	Pan 20, 40	4 semanas	421	O pantoprazol foi eficaz e bem tolerado
BY1023/M3-320 (170/2003)	Tempo até ao alívio do primeiro sintoma relacionado com DRGE Estádio 0	Alívio dos sintomas relacionados com a DRGE após 14 e 28 dias	Pan 20, Eso 20	4 semanas	529	Ambos os IBP apresentaram uma eficácia comparável; o pantoprazol foi não inferior ao esomeprazol
BY1023/FK3034 (166/95)	Cura determinada por endoscopia da DRGE Estádio I	Alívio dos principais sintomas de DRGE e de outros sintomas GI	Pan 20, Ran 300 uma vez por dia	4/8 semanas	209	O pantoprazol foi significativamente mais eficaz do que a ranitidina
BY1023/BGSA006 (208/95)	Cura determinada por endoscopia da DRGE Estádio I	Alívio dos principais sintomas de DRGE e de outros sintomas GI	Pan 20, Ran 300 uma vez por dia	4/8 semanas	201	O pantoprazol foi significativamente mais eficaz do que a ranitidina
3001A1-300-US (319E/98)	Cura determinada por endoscopia da esofagite erosiva	Alívio dos sintomas típicos da DRGE	Pan 10, 20, 40, Pla	4/8 semanas	603	O pantoprazol foi significativamente mais eficaz do que o placebo
3001A1-301-US (320E/98)	Cura determinada por endoscopia da esofagite erosiva	Alívio dos sintomas típicos da DRGE	Pan 20, 40, Niz 150 bid	4/8 semanas	243	O pantoprazol foi significativamente mais eficaz do que a nizatidina
BY1023/UK005 (303/98)	Cura determinada por endoscopia da DRGE Estádio I após 4 semanas	Cura determinada por endoscopia da DRGE Estádio I após 8 semanas, Melhoria dos sintomas de DRGE após 2 e 4 semanas	Pan 20, Ome 20	4/8 semanas	327	O pantoprazol e o omeprazol foram igualmente eficazes

CSR = Relatório de Estudo Clínico, N = Número de Doentes, Eso = Esomeprazol, Lan = Lansoprazol, Niz = Nizatidina, Ome = Omeprazol, Pan = Pantoprazol, Pla = Placebo, Ran = Ranitidina, bid = duas vezes por dia

Com base nos resultados referidos em cima, o CHMP concluiu o seguinte:

- o pantoprazol 20mg é eficaz no tratamento a curto prazo dos sintomas de DRGE
- a justificação do requerente para a extrapolação dos resultados destes estudos para o cenário proposto de medicamento não sujeito a receita médica é aceitável
- o perfil de segurança do pantoprazol está bem estabelecido e é aceitável.

De entre os 17 estudos fornecidos pelo requerente, os 6 estudos seguintes formavam a base do pedido do requerente relativo à exclusividade dos dados:

N.º do estudo (N.º CSR)	Objectivo principal	Objectivo secundário	Tratamento	Duração	N (ITT)	Resultados	Comentários
BY1023/BG1022 (257/2004)	Alívio da azia na DRGE Estádio 0/I no dia 14	Alívio da azia na DRGE Estádio 0/I no dia 28	Pan 20, Ran 150 bid	4 semanas	344	O pantoprazol foi superior à ranitidina no alívio dos sintomas da DRGE	Resultados semelhantes a estudos publicados (FK3059, VMG306, FK3034 e BGSA006)
BY1023/BF010 (298E/99)	Alívio da azia na DRGE Estádio 0	Qualidade de vida, Tempo até ao alívio da azia	Pan 20, Ome 10	4/8 semanas	331	Os dois medicamentos apresentaram uma eficácia semelhante	Estudos publicados demonstraram a não inferioridade do pantoprazol em comparação com outros IBP (Estudo VMG305 e M3-320)
BY1023/VMG309 (323/2004)	Alívio da azia na DRGE Estádio I após 1 e 2 semanas de tratamento	Alívio dos sintomas de DRGE, Tempo até ao alívio da azia	Pan 20, Ome 10	2 semanas.	521	Ambos os IBP apresentaram uma eficácia comparável; o pantoprazol era não inferior ao omeprazol, parâmetro de avaliação principal não significativo	Estudos publicados sugerem a não inferioridade do pantoprazol em comparação com outros IBP (Estudo VMG305 e M3-320)
BY1023/ESP009 (396/2004)	Cura determinada por endoscopia da DRGE Estádio I após 8 semanas de tratamento	Cura determinada por endoscopia da DRGE Estádio I após 4 semanas de tratamento	Pan 20, Ran 150 bid	4/8 semanas	270	O pantoprazol foi superior à ranitidina	Resultados semelhantes a estudos publicados (FK3059, VMG306, FK3034 e BGSA006)
BY1023/MEX020 (200/2004)	Cura determinada por endoscopia da DRGE Estádio I	Alívio dos sintomas de DRGE após 7 e 28 dias de tratamento	Pan 20, Ome 10	4/8 semanas	346	O pantoprazol e o omeprazol apresentaram uma eficácia semelhante	Estudos publicados demonstraram a não inferioridade do pantoprazol em comparação com outros IBP (Estudo VMG305 e M3-320)
BY1023/FK3037 (105/96)	Cura determinada por endoscopia da DRGE Estádio II/III após 4 e 8 semanas de tratamento	Alívio dos sintomas às 2 e 4 semanas de tratamento	Pan 20, 40, 80	4/8 semanas	322	Não foi determinada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento	Foram apresentados resultados semelhantes no estudo publicado M3-316.

CSR = Relatório de Estudo Clínico, N = Número de Doentes, Eso = Esomeprazol, Lan = Lansoprazol,

Niz = Nizatidina, Ome = Omeprazol, Pan = Pantoprazol, Pla = Placebo, Ran = Ranitidina, bid = duas vezes por dia

Em relação aos 6 estudos referidos em cima, o CHMP concluiu o seguinte (ver também os comentários incluídos na tabela acima):

- BGI022 (CSR 257/2004)
Neste estudo fundamental, as diferenças entre os resultados de pantoprazol 20 mg e ranitidina 150 mg eram significativas; no entanto, as conclusões do estudo não publicado BGI022 eram muito semelhantes às do estudo comparativo VMG306 publicado de ranitidina 150 mg, não adicionando em geral um valor significativo ao pedido.
- BF010 (CSR 298E/99)
Este estudo comparou a eficácia de omeprazol 10 mg *versus* pantoprazol 20 mg no dia 28 em doentes sem esofagite estabelecida por endoscopia. Não foram disponibilizados dados para o dia 14 no relatório do estudo. No cenário de medicamento não sujeito a receita médica, supõe-se que o doente tome a iniciativa de consultar o médico caso não obtenha um alívio sintomático ao 14.º dia, o que faz com que este estudo tenha um valor limitado num contexto de medicamento não sujeito a receita médica. Além disso, a dose inicial habitual para o omeprazol no caso de doença de refluxo é de 20 mg; 10 mg de omeprazol não são terapêuticamente equivalentes a 20 mg de pantoprazol. O estudo incluiu uma fase de tratamento C; dias 29-56, porém, mais uma vez, esta fase não é relevante para a indicação de medicamento não sujeito a receita médica, que não deve ter uma duração superior a 28 dias. Em geral, este estudo não proporciona dados relevantes análogos ao período inicial de medicamento não sujeito a receita médica, de até 14 dias. Adicionalmente, em outros estudos, a eficácia do pantoprazol foi comparada com a de outros inibidores da bomba de prótons (IBP) (lansoprazol, esomeprazol), tendo sido considerada não inferior à destes IBP no alívio dos sintomas de azia e regurgitação ácida (Estudos VMG305 e M3-320).
- VMG309 (CSR 323/2004)
Este estudo comparou a eficácia de omeprazol 10 mg *versus* pantoprazol 20 mg após uma e duas semanas de tratamento. O alívio sintomático foi comparável entre os medicamentos, apesar de não terem sido determinadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no final da semana 1. Não foi fornecida uma análise da taxa de alívio na semana 2. Os resultados deste estudo estão em linha com outros estudos publicados (Estudo VMG305 e M3-320), os quais demonstraram que a eficácia do pantoprazol é não inferior à de outros IBP (tais como o lansoprazol e o esomeprazol).
- ESP009 (CSR 396/2004)
Este estudo comparou a eficácia de 20 mg de pantoprazol uma vez por dia com 150 mg de ranitidina duas vezes por dia na cura de esofagite e não ocorrência de sintomas de DRGE após o tratamento. O pantoprazol foi superior à ranitidina no tratamento de sintomas-chave da DRGE. Os estudos FK3059, VMG306, FK3034, BGSA006 demonstraram resultados semelhantes, e também a superioridade de 20 mg de pantoprazol em comparação com 300 mg de ranitidina no tratamento de sintomas de refluxo.
- MEX020 (CSR 200/2004)
Neste estudo, a eficácia de 20 mg de pantoprazol foi comparada com a de 10 mg de omeprazol no dia 28 em doentes com esofagite de refluxo. O estudo concluiu que pantoprazol 20 mg apresenta a tendência de aliviar mais rapidamente os sintomas durante os primeiros 7 dias de tratamento, em comparação com o omeprazol 10 mg, apesar de não terem sido determinadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos após 7 dias, 4 semanas ou 8 semanas de tratamento. Não foram fornecidos dados sobre o dia 14 neste estudo. As insuficiências deste estudo são as mesmas que as descritas em cima relativamente ao estudo BF010: a ausência do dia 14 limita o valor deste estudo no contexto de medicamento não sujeito a receita médica em que o doente tomaria a iniciativa de consultar o médico caso não obtivesse um alívio dos sintomas ao 14.º dia. A dose inicial habitual para o omeprazol no caso de doença de refluxo é de 20 mg; 10 mg de omeprazol não são terapêuticamente equivalentes a 20 mg de pantoprazol. Adicionalmente, em

outros estudos, a eficácia do pantoprazol foi comparada com a de outros inibidores da bomba de prótons (IBP) (lansoprazol, esomeprazol), tendo sido considerada não inferior à destes IBP no alívio dos sintomas de azia e regurgitação ácida (Estudos VMG305 e M3-320).

- FK3037 (CSR 105/96)

Este estudo comparou a eficácia e a tolerância de pantoprazol 20 mg, 40 mg ou 80 mg na cura de esofagite e não ocorrência de sintomas de DRGE. Os resultados demonstraram que todas as doses referidas em cima são eficazes e comparáveis no tratamento de DRGE. Obtiveram-se resultados semelhantes no estudo publicado M3-316, o qual comparou a eficácia de 20 e 40 mg de pantoprazol no tratamento dos sintomas de DRGE.

Considerando que:

- o pedido se baseia nos resultados de 17 estudos clínicos para apoiar a eficácia clínica e a segurança. Nenhum dos 6 estudos referidos em cima proporciona dados que apoiem a proposta de indicação e a duração do tratamento que não pudessem ter sido derivados dos outros 11 estudos fornecidos com o pedido. Em consequência, os 6 estudos acima mencionados não proporcionam dados clínicos com um impacto genuíno na avaliação do pedido,

o CHMP concluiu que os estudos BY1023/BGI022, BY1023/BF010, BY1023/ESP009, BY1023/MEX020, BY1023/FK3037 e BY1023/VMG309 apresentados pelo requerente e em relação aos quais se reivindica a exclusividade dos dados durante um ano, não são relevantes nem necessários para a classificação de CONTROLLOC Control 20 mg comprimidos gastrorresistentes como “medicamento não sujeito a receita médica”.