

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Losecosan 10 mg, maagsapresistente tablet
Losecosan 20 mg, maagsapresistente tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg: elke maagsapresistente tablet bevat 10,3 mg omeprazolmagnesium overeenkomend met 10 mg omeprazol

20 mg: elke maagsapresistente tablet bevat 20,6 mg omeprazolmagnesium overeenkomend met 20 mg omeprazol

Hulpstoffen:



10 mg: elke maagsapresistente tablet bevat 19–20 mg sucrose.



20 mg: elke maagsapresistente tablet bevat 19–20 mg sucrose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Losecosan® 10 mg, maagsapresistente tablet: lichtroze, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie  of  en aan de andere zijde de inscriptie 10 mg, die maagsapresistente korrels bevatten.

Losecosan® 20 mg, maagsapresistente tablet: roze, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie  of  en aan de andere zijde de inscriptie 20 mg, die maagsapresistente korrels bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Losecosan maagsapresistente tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van refluxsymptomen (b.v. brandend maagzuur, zure oprispingen) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering voor volwassenen

De aanbevolen dosis bedraagt éénmaal daags 20 mg.

Het kan nodig zijn om gedurende 2-3 opeenvolgende dagen de tabletten in te nemen om een verbetering van de symptomen te bereiken.

De meeste patiënten zijn binnen 7 dagen verlost van brandend maagzuur en zure oprispingen.

Wanneer de symptomen volledig zijn verdwenen, dient de behandeling te worden gestopt. Niet langer dan 14 dagen achtereenvolgend gebruiken zonder een arts te raadplegen.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie

Voor patiënten met een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen vóór het gebruik van Losecosan eerst een arts te raadplegen (zie rubriek 5.2).

Ouderen (>65 jaar oud)

Voor ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Neem Losecosan tabletten bij voorkeur 's ochtends in, slik ze door met een half glas water. De tabletten mogen niet gekauwd of fijn gemaakt worden.

Voor patiënten met slikproblemen

De tablet breken en uiteen laten vallen in een eetlepel niet-koolzuurhoudend water en, indien gewenst, mengen met fruit- of appelsap. Neem de suspensie onmiddellijk in (binnen een half uur). De suspensie vóór inname altijd goed roeren en naspoelen met een half glas water. **GEEN** melk of koolzuurhoudend water gebruiken. Patiënten mogen niet kauwen op de maagsapresistente korrels.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor omeprazol, voor gesubstitueerde benzimidazolen of voor één van de hulpstoffen.

Zoals voor andere protonpomp remmers geldt, mag omeprazol niet in combinatie met nelfinavir worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van alarmerende verschijnselen (bijv. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk overgeven, slikproblemen, braken van bloed of zwarte ontlasting) en bij een (vermoedelijke) maagzweer, moet een maligne aandoening worden uitgesloten aangezien de behandeling de symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen.

De gelijktijdige toediening van atazanavir en een protonpomp remmer wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Indien de combinatie atazanavir en een protonpomp remmer onvermijdelijk wordt geacht, dan is een strikte klinische controle (b.v. virale belasting) aan te bevelen in combinatie met een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; een maximum dosis van 20 mg omeprazol mag niet overschreden worden.

Omeprazol is een CYP2C19 remmer. Mogelijke interacties met geneesmiddelen die middels CYP2C19 gemetaboliseerd worden dienen overwogen te worden bij aanvang of staken van de behandeling met omeprazol. Er is een interactie waargenomen tussen clopidogrel en omeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

Losecosan maagsapresistente tabletten bevatten sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

De behandeling met protonpomp remmers kan leiden tot een licht verhoogde kans op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella*- en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

Patiënten met langdurig 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 moeten hun apotheker of arts inlichten.

Patiënten dienen een arts te raadplegen indien:

- zij in het verleden een maagzweer of een gastrointestinale operatie gehad hebben;
- zij continu gedurende 4 of meer weken een symptomatische behandeling voor indigestie of brandend maagzuur krijgen;
- zij geelzucht hebben of een ernstige leverziekte;
- zij ouder zijn dan 55 jaar en nieuwe of onlangs veranderde symptomen bemerken.

Patiënten dienen omeprazol niet preventief te gebruiken.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Losecosan tabletten stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Nierfunctie verminderd

Acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) is waargenomen bij patiënten die omeprazol gebruiken en kan op elk moment tijdens de behandeling met omeprazol optreden (zie rubriek 4.8). Acute tubulo-interstitiële nefritis kan leiden tot nierfalen.

Bij vermoedelijke TIN dient de behandeling met omeprazol te worden stopgezet en dient onmiddellijk een passende behandeling te worden ingesteld.

Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Losecosan 10/20 mg ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van omeprazol op de farmacokinetiek van andere werkzame bestanddelen

Werkzame bestanddelen met pH-afhankelijke absorptie

Vanwege de verminderde hoeveelheid zuur in de maag door behandeling met omeprazol, kan de absorptie van geneesmiddelen waarbij de absorptie afhankelijk is van de pH in de maag toe- of afnemen.

Nelfinavir, atazanavir

De plasmaconcentraties van nelfinavir en atazanavir verminderen bij gelijktijdige toediening van omeprazol.

De gelijktijdige toediening van omeprazol met nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg éénmaal daags) vermindert de gemiddelde nelfinavir blootstelling met ca. 40% en de gemiddelde blootstelling van het farmacologisch actief metaboliet M8 was met ca. 75-90% gedaald. De interactie kan eveneens remming van CYP2C19 betreffen.

De gelijktijdige toediening van omeprazol met atazanavir is niet aan te bevelen (zie rubriek 4.4). De gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg éénmaal daags) en atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een daling van de blootstelling van atazanavir van 75%. Verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg woog niet op tegen het effect van omeprazol op de plasmaconcentraties van atazanavir. De gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg éénmaal daags) en atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een daling van de blootstelling van atazanavir van ongeveer 30%, in vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg éénmaal daags.

Digoxine

Bij gelijktijdige behandeling van gezonde personen met omeprazol (dagelijks 20 mg) en digoxine steeg de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10%. Zelden werd toxiciteit met digoxine gerapporteerd. Echter, men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van hoge doseringen omeprazol bij ouderen. De digoxine spiegels dienen dan te worden gecontroleerd.

Clopidogrel

In een cross-over klinische studie werden clopidogrel alleen (300 mg aanvangsdosis, gevolgd door 75 mg/dag) en clopidogrel met omeprazol (80 mg tegelijk met clopidogrel) gedurende 5 dagen toegediend. De blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel nam af met 46% (dag 1) en 42% (dag 5) toen clopidogrel en omeprazol tegelijk werden toegediend. Gemiddelde remming van plaatjes aggregatie (IPA) was verminderd met 47% (24 uur) en 30% (dag 5) toen clopidogrel en omeprazol tegelijk werden toegediend. Een andere studie liet zien dat toediening van clopidogrel en omeprazol op verschillende tijdstippen, de interactie, die waarschijnlijk verloopt via een remmend effect van omeprazol op CYP2C19, niet kon voorkomen. Rapportages van observationele en klinische studies zijn inconsistent wat betreft de klinische implicaties van deze PK/PD interactie op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen.

Andere werkzame bestanddelen

De absorptie van posaconazol, erlotinib, ketoconazol en itraconazol is significant verminderd en de klinische doeltreffendheid kan dus nadelig beïnvloed zijn. Het gelijktijdig gebruik met posaconazol en erlotinib moet vermeden worden.

Werkzame bestanddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19

Omeprazol is een matige remmer van CYP2C19, het belangrijkste enzym dat omeprazol metaboliseert. Hierdoor worden andere gelijktijdig toegediende werkzame bestanddelen, die ook door CYP2C19 worden afgebroken, mogelijk minder goed gemetaboliseerd hetgeen kan leiden tot een hogere blootstelling aan deze bestanddelen. Voorbeelden van zulke geneesmiddelen zijn R-warfarine en andere vitamine K-antagonisten, cilostazol, diazepam en fenytoïne.

Cilostazol

Omeprazol, toegediend in een cross-over studie in doses van 40 mg aan gezonde vrijwilligers, veroorzaakte een stijging van de C_{max} en AUC van cilostazol van respectievelijk 18% en 26%, en een stijging van de C_{max} en AUC van één van zijn werkzame metabolieten van respectievelijk 29% en 69%.

Fenytoïne

Het is aan te bevelen om gedurende de eerste twee weken van de behandeling met omeprazol de fenytoïne concentratie in het bloed te controleren en, indien de fenytoïne dosering wordt aangepast, om na afloop van de behandeling met omeprazol de fenytoïne concentratie opnieuw te controleren en de dosis opnieuw aan te passen.

Onbekend mechanisme

Saquinavir

De gelijktijdige toediening van omeprazol met saquinavir/ritonavir resulteerde in verhoogde plasmawaarden tot ongeveer 70% voor saquinavir, geassocieerd met een goede tolerantie bij patiënten geïnfecteerd met HIV.

Tacrolimus

Er is een stijging van de concentratie tacrolimus in het serum gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met omeprazol. Een versterkte controle van de tacrolimus concentraties, alsmede van de nierfunctie (creatinine klaring) moet uitgevoerd worden, en indien nodig een dosisaanpassing van tacrolimus.

Methotrexaat

Bij enkele patiënten is melding gemaakt van verhoogde methotrexaatpiegels bij gecombineerde behandeling met protonpompremmers. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses, kan tijdelijke onderbreking van omeprazol overwogen worden.

Effecten van andere actieve bestanddelen op de farmacokinetiek van omeprazol

Remmers van CYP2C19 en/of CYP3A4

Omdat omeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4 kunnen werkzame bestanddelen die CYP2C19 en CYP3A4 remmen (zoals claritromycine en voriconazol) leiden tot een verhoging van de concentratie omeprazol in het serum, omdat omeprazol minder snel wordt afgebroken. Gelijktijdige behandeling met voriconazol resulteerde in meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan omeprazol. Omdat hoge doses omeprazol goed worden verdragen, is aanpassing van de omeprazoldosis over het algemeen niet vereist. Aanpassing van de dosis dient echter wel te worden overwogen bij patiënten met een ernstige leveraandoening en wanneer langdurige behandeling is geïndiceerd.

Stoffen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren

Werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C19, CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en Sint-Janskruid) kunnen leiden tot een daling van de concentratie omeprazol in het serum door toename van het metabolisme van omeprazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Uit drie prospectieve epidemiologische onderzoeken (met meer dan 1.000 blootstellingen) blijkt dat omeprazol geen bijwerkingen heeft op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Omeprazol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Omeprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar heeft waarschijnlijk geen gevolgen voor de zuigeling bij gebruik van therapeutische doses.

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

Losecosan heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Patiënten bij wie dit voorkomt, dienen niet te rijden en geen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (bij 1-10% van de patiënten) zijn hoofdpijn, buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid en misselijkheid/braken.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd of vermoed tijdens de klinische studies en na het in de handel brengen van omeprazol. Geen enkele bijwerking was dosis-afhankelijk. Onderstaande

bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie en naar Systeem/orgaanklasse (SOC). De frequentieklassen zijn als volgt ingedeeld: 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).

SOC/frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Leukopenie, thrombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reacties/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden:	Hyponatriemie
Niet bekend:	Hypomagnesiëmie; ernstige hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook gepaard gaan met hypokaliëmie.
Psychische stoornissen	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Rusteloosheid, verwardheid, depressie
Zeer zelden:	Agressief gedrag, hallucinaties
Psychische stoornissen	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zelden:	Verandering van smaak
Oogaandoeningen	
Zelden:	Wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	Draaiduizeligheid (vertigo)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden:	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne).
Zelden:	Droge mond, stomatitis, gastro-intestinale candida-infecties, microscopische colitis.
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Verhoging van aantal leverenzymen
Zelden:	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverinsufficiëntie, encefalopathie bij patiënten met een bestaande leveraandoening
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
Zelden:	Haaruitval, lichtgevoeligheid
Zeer zelden:	Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndroom, toxische epidermale necrolyse
Niet bekend	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zelden:	Arthralgie, myalgie
Zeer zelden:	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden:	Tubulo- interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer zelden:	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Malaise, perifeer oedeem
Zelden:	Verhoogde transpiratie

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens bekend over de effecten van overdosering met omeprazol bij mensen. In de literatuur zijn doses tot 560 mg beschreven en er zijn incidentele meldingen ontvangen van een enkele orale dosis tot 2400 mg omeprazol (120 keer de aanbevolen klinische dosis). Misselijkheid, braken, duizeligheid, buikpijn, diarree en hoofdpijn zijn gerapporteerd. Ook apathie, depressie en verwardheid werd in een aantal gevallen beschreven.

De beschreven symptomen waren van tijdelijke aard en er zijn geen ernstige gevolgen gerapporteerd. De eliminatiesnelheid bleef ongewijzigd (eerste orde kinetiek) bij verhoogde doses. De behandeling is, indien nodig, symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: protonpompremmers, ATC-code: A02BC01

Werkingsmechanisme

Omeprazol is een racemisch mengsel van twee enantiomeren dat de productie van maagzuur vermindert via een zeer doelgericht werkingsmechanisme. Omeprazol is een specifieke remmer van het maagzuurproducerende enzym in de pariëtale cel. Het werkt snel en resulteert in een reversibele remming van de maagzuursecretie met één dagelijkse dosis.

Omeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet tot de actieve vorm in de zeer zure omgeving van de intracellulaire kanaaltjes in de pariëtale cel, waar het het enzym H⁺/K⁺-ATPase (de zuurpomp) remt. Dit effect op de laatste stap van de maagzuursecretie is dosis-afhankelijk en zorgt voor een zeer effectieve remming van zowel de basale zuursecretie als de gestimuleerde zuursecretie, ongeacht de stimulus.

Farmacodynamische effecten

Alle waargenomen farmacodynamische effecten kunnen worden verklaard aan de hand van het effect van omeprazol op de maagzuursecretie.

Effect op de maagzuursecretie

Een éénmalige dagelijkse orale dosis omeprazol zorgt voor een snelle en langdurige remming van maagzuursecretie, zowel overdag als 's nachts, waarbij het maximale effect wordt bereikt binnen 4 dagen na aanvang van de behandeling. Met omeprazol 20 mg wordt bij patiënten met een zweer in de twaalfvingerige darm een gemiddelde afname van de zuurproductie over 24 uur bereikt van 80%, waarbij de gemiddelde afname van de piekzuurproductie na stimulering met pentagastrine ongeveer 70% bedraagt binnen 24 uur na dosering.

Orale dosering met omeprazol 20 mg houdt de pH in de maag bij patiënten met een zweer in de twaalfvingerige darm gedurende gemiddeld 17 van de 24 uur op een pH ≥ 3 .

Als gevolg van een verminderde maagzuursecretie en een verminderde zuurgraad in de maag reduceert/normaliseert omeprazol op dosisafhankelijke wijze de blootstelling aan zuur van de slokdarm van patiënten met een gastro-oesophageale refluxziekte.

De remming van maagzuursecretie is gerelateerd aan de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van omeprazol en niet aan de daadwerkelijke plasmaconcentratie op een bepaald moment.

Tijdens de behandeling met omeprazol is geen tachyfylixie waargenomen.

Andere effecten gerelateerd aan zuurremming

Tijdens langdurige behandeling is een enigszins verhoogde frequentie van maagpoliepen gerapporteerd. Deze veranderingen zijn het fysiologische gevolg van uitgesproken remming van de maagzuursecretie; ze zijn goedaardig en reversibel.

Een verminderde zuurgraad in de maag leidt, ongeacht de oorzaak (waaronder protonpompremmers), tot een verhoging in de maag van het aantal bacteriën die gewoonlijk in het spijsverteringskanaal aanwezig zijn. De behandeling met zuurremmende middelen kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella*- en *Campylobacter*.

Omeprazol, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, kan de absorptie van vitamine B₁₂ (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of anaciditeit. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij langdurige behandeling van patiënten met verlaagde lichaamsreserves of die risicofactoren vertonen van een verminderde absorptie van vitamine B₁₂.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Omeprazol en omeprazolmagnesium zijn zuur-labiel en worden daarom oraal toegediend in de vorm van maagsapresistente capsules of tabletten. Omeprazol wordt snel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 1-2 uur na toediening piekconcentraties in het plasma ontstaan. Absorptie van omeprazol vindt plaats in de dunne darm, en is over het algemeen volledig binnen 3-6 uur. Gelijktijdige inname van voedsel is niet van invloed op de biologische beschikbaarheid. De systemische beschikbaarheid (biologische beschikbaarheid) na een enkelvoudige orale dosis is ongeveer 40%. Na herhaalde eenmaal daagse dosering neemt de biologische beschikbaarheid toe tot ongeveer 60%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 0,3 l/kg lichaamsgewicht. Omeprazol is voor 97% gebonden aan plasma-eiwit.

Metabolisme

Omeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem (CYP). Het metabolisme van omeprazol is grotendeels afhankelijk van het polymorfe CYP2C19 dat verantwoordelijk is voor de vorming van hydroxyomeprazol, de belangrijkste metaboliet in het plasma. Het resterende gedeelte is afhankelijk van een andere specifieke isoform, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van omeprazolsulfon. Als gevolg van de hoge affiniteit van omeprazol voor CYP2C19 is er potentieel voor competitieve remming en metabole geneesmiddelinteracties met andere substraten voor CYP2C19. Door de lage affiniteit met CYP3A4

heeft omeprazol echter geen potentieel voor het remmen van het metabolisme van andere CYP3A4-substraten. Daarnaast heeft omeprazol geen remmende werking op de belangrijkste CYP enzymen.

Ongeveer 3% van de blanke bevolking en 15-20% van de Aziatische bevolking heeft geen functionerend CYP2C19-enzym. Deze mensen worden trage metabolisierders genoemd. Bij dergelijke individuen wordt omeprazol waarschijnlijk hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 20 mg omeprazol was de gemiddelde AUC bij langzame metabolisierders 5 tot 10 keer hoger dan bij individuen met een functionerend CYP2C19-enzym (snelle metabolisierders). De gemiddelde piekconcentraties in het plasma waren ook hoger (3 tot 5 keer). Deze bevindingen hebben geen implicatie op het doseringsschema van omeprazol.

Eliminatie

De plasma eliminatiehalfwaardetijd van omeprazol is over het algemeen korter dan een uur, zowel na enkelvoudige als herhaalde eenmaal daagse orale dosering. Omeprazol wordt tussen twee doses door volledig uit het plasma geëlimineerd en heeft niet de neiging om te accumuleren bij eenmaal daagse dosering. Bijna 80% van een orale dosis omeprazol wordt als metabolieten uitgescheiden via de urine. Het resterende gedeelte wordt uitgescheiden in de faeces, voornamelijk via de gal.

De AUC van omeprazol neemt toe bij herhaalde dosering. Deze toename is afhankelijk van de dosis en resulteert in een niet-lineaire dosis-AUC-verhouding na herhaalde toediening. Deze tijd- en dosis-afhankelijkheid worden veroorzaakt door een afname van het first-pass metabolisme en de systemische klaring, waarschijnlijk als gevolg van de remming van het CYP2C19-enzym door omeprazol en/of zijn metabolieten (bijv. het sulfon). Van geen enkele metaboliet zijn effecten op de secretie van maagzuur aangetoond.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie wordt omeprazol minder goed gemetaboliseerd waardoor de AUC hoger is. Bij eenmaal daagse dosering is geen neiging tot accumulatie van omeprazol geconstateerd.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van omeprazol, waaronder de systemische biologische beschikbaarheid en de eliminatiesnelheid, is onveranderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Ouderen

Bij ouderen wordt omeprazol iets minder snel gemetaboliseerd (75-79 jaar oud).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens levenslange onderzoeken met ratten die werden behandeld met omeprazol zijn gastrische ECL cel hyperplasie en carcinoïden waargenomen. Deze veranderingen zijn het gevolg van aanhoudende hypergastrinemie als gevolg van zuurremming. Vergelijkbare bevindingen zijn gerapporteerd na de behandeling met H₂-receptor-antagonisten, protonpompremmers en na gedeeltelijke fundectomie. Deze veranderingen zijn dus niet het gevolg van een rechtstreeks effect van specifieke werkzame bestanddelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460), glycerylmonostearaat (E471), hydroxypropylcellulose (E463), hydroxypropylmethylcellulose (E464), magnesiumstearaat (E470S), copolymeer van methacrylaat,

suikerballetjes (sucrose en maiszetmeel), paraffine, macrogol (polyethyleen glycol), polysorbaat (E433), polyvinylpyrrolidon, natriumhydroxide (voor pH aanpassing), natriumstearylfumaraat, talk, triethylcitraat (E1505), ijzeroxide (E 172) en titaniumdioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Doordrukstrip: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium doordrukstrips.

10 mg: 3, 4, 7, 14, 28 tabletten.

20 mg: 3, 4, 7, 14 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer B.V.
Siriusdreef 36
2132 WT Hoofddorp

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

Losecosan tabletten zijn in het register ingeschreven onder:

Losecosan 10 mg, maagsapresistente tablet, RVG 25212

Losecosan 20 mg, maagsapresistente tablet, RVG 25213

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2000

Datum van laatste verlenging: 28 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 22 maart 2023.