I-00033858
Rx

NEXIUM® MUPS®

Esomeprazole

Viên nén kháng dịch dạ dày 20 mg và 40 mg

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC
Thành phần hoạt chất: Mỗi viên chứa 20 mg hoặc 40 mg esomeprazole (dưới dạng magnesium trihydrate).
Thành phần tá dược: Glycerol monostearate 40-55, hypromellose phthalate, hypromellose, acid sắt béo nên 20 mg và 40 mg: oxid sắt đỏ, viên nén 20 mg: oxid sắt vàng) (E 172), magnesium stearate, methacrylic acid ethyl acrylate copolymer (1:1) dịch phân tán 30%, cellulose, parafin lỏng hợp, mannitol 6000, polysorbate 80, crospovidone, sodium stearyl fumarate, sugar spheres (sucrose và tinh bột ngô), talc, titanium dioxide (E 171), triethyl citrate.
DẠNG BÀO CHẾ
Viên nén kháng dịch dạ dày.
20 mg: Viên màu tím, hai mặt lồi, hình oval tròn nhẵn mặt trên, mặt dưới phẳng.
40 mg: Viên màu tím, hai mặt lồi, hình oval tròn nhẵn mặt trên, mặt dưới phẳng, có khắc 40 mg ở một mặt và ở mặt kia.
CHỈ ĐỊNH
Người lớn
Viên nén NEXIUM MUPS *dùng cho chỉ định cho các trường hợp:*
Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD)
- Điều trị viêm loét thực quản do trào ngược
- Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD)

Kết hợp với một phác đồ kháng sinh thích hợp để diệt vi khuẩn *Helicobacter pylori* và
- Chữa lành loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*
- Phòng ngừa tái phát loét dạ dày tá tràng ở bệnh nhân loét có nhiễm *Helicobacter pylori*.

Bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) tiềm tàng
- Chữa lành loét dạ dày do dùng thuốc NSAID.
- Phòng ngừa loét dạ dày và loét tá tràng do dùng thuốc NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ.

Điều trị liều dài sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày tá tràng bằng đường tĩnh mạch.
Điều trị hội chứng Zollinger Ellison.
Trẻ em thanh niên từ 12 tuổi trở lên
Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD)
- Điều trị viêm xước thực quản do trào ngược
- Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD)

Kết hợp với kháng sinh trong điều trị loét tá tràng do *Helicobacter pylori*.
CHỐNG CHỈ ĐỊNH
Cách dùng
Nên nuốt toàn bộ viên cùng với chất lỏng. Không nên nhai hay nghiền nát viên.
Đối với bệnh nhân khó nuốt, có thể phân tán viên thuốc trong nửa ly nước không chứa carbonate. Không dùng cacc chất rắn trong nước có tính axit khác. Viên thuốc phân tán trong dung dịch nước có thể bơm tiêm. Khuấy cho đến khi viên thuốc phân tán hoàn toàn và uống ngay lập tức hỗn dịch thu được hoặc bơm hỗn dịch trong vòng 30 phút. Trong ý tế bào nước ly nước và uống. Không được nhai hoặc nghiền nát các vi hạt nhỏ.
Đối với bệnh nhân khó nuốt viên thuốc, có thể phân tán viên thuốc trong nửa ly nước không chứa carbonate và uống qua ống thông dạ dày. Quan trọng là chỉnh viên thuốc phân tán sự thích hợp của loại bơm tiêm và ống thông chưa tan. Xin xem "*Hướng dẫn sử dụng, xử lý và loại bỏ*" để được hướng dẫn chuẩn bị và sử dụng.
Liều dùng
Người lớn
Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD)
- Điều trị viêm xước thực quản do trào ngược: 40 mg, 1 lần/ngày trong 4 tuần. Điều trị thêm 4 tuần cho bệnh nhân viêm thực quản chưa được chữa lành hay vẫn có triệu chứng dai dẳng.
- Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát: 20 mg, 1 lần/ngày.
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD): 20 mg, 1 lần/ngày ở bệnh nhân không bị viêm thực quản. Nếu không kiểm soát được triệu chứng sau 4 tuần, bệnh nhân nên được đánh giá sau hơn để xác định chẩn đoán. Khi đã hết triệu chứng, có thể dự trì sự kiểm soát triệu chứng với liều 20 mg, 1 lần/ngày. Ở người lớn có thể sử dụng chế độ điều trị bổ sung theo nhu cầu (GERD) đơn lẻ với NSAID có nguy cơ phát triển loét dạ dày tá tràng, khuyến cáo sự kiểm soát các triệu chứng bằng chế độ điều trị bổ sung theo nhu cầu.

Kết hợp với một phác đồ kháng kháng sinh thích hợp để diệt trừ *Helicobacter pylori* và
- Chữa lành loét tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*: NEXIUM MUPS 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, tất cả dùng chung 2 lần/ngày trong 7 ngày.
- Phòng ngừa tái phát loét dạ dày tá tràng ở bệnh nhân loét có nhiễm *Helicobacter pylori*: NEXIUM MUPS 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, tất cả dùng chung 2 lần/ngày trong 7 ngày.

Bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) liều kéo
- Chữa lành loét dạ dày do dùng thuốc NSAID: liều thông thường 20 mg, 1 lần/ngày. Thời gian điều trị là 4-8 tuần.
- Phòng ngừa loét dạ dày và loét tá tràng do dùng thuốc NSAID ở bệnh nhân có nguy cơ: 20 mg, 1 lần/ngày.

Điều trị liều dài sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày tá tràng bằng đường tĩnh mạch
40 mg, 1 lần/ngày trong 4 tuần sau khi đã điều trị phòng ngừa tái xuất huyết do loét dạ dày tá tràng bằng đường tĩnh mạch.
Điều trị hội chứng Zollinger Ellison
Liều khởi đầu khuyến cáo là NEXIUM MUPS 40 mg, 2 lần/ngày. Sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của từng bệnh nhân và tiếp tục điều trị lâu kể khi còn có dấu hiệu lâm sàng. Các dữ liệu lâm sàng hiện có cho thấy phần lớn bệnh nhân được kiểm soát với esomeprazole liều từ 80-160 mg/ngày. Khi liều hàng ngày lớn hơn 80 mg, nên chia liều dùng 2 lần/ngày.
Đối tượng đặc biệt
Người suy gan chức năng thận
Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân tổn thương chức năng thận. Do ít kinh nghiệm về việc dùng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng, nên thận trọng khi điều trị ở các bệnh nhân này (xem phần "*Đặc tính dược động học*").
Người suy gan chức năng gan
Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân tổn thương gan ở mức độ từ vừa đến trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, không nên dùng quá liều tối đa là NEXIUM MUPS 20 mg (xem phần "*Đặc tính dược động học*").
Người cao tuổi
Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.
Trẻ em
Trẻ em thanh niên từ 12 tuổi trở lên
Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD)
- Điều trị viêm xước thực quản do trào ngược: 40 mg, 1 lần/ngày trong 4 tuần. Nên điều trị thêm 4 tuần cho bệnh nhân viêm thực quản chưa được chữa lành hay vẫn có triệu chứng dai dẳng.
- Điều trị dài hạn cho bệnh nhân viêm thực quản đã chữa lành để phòng ngừa tái phát: 20 mg, 1 lần/ngày.
- Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD): 20 mg, 1 lần/ngày ở bệnh nhân không bị viêm thực quản. Nếu không kiểm soát được triệu chứng sau 4 tuần, bệnh nhân nên được đánh giá lần sau kỹ hơn để xác định chẩn đoán. Khi đã hết triệu chứng, có thể dự trì sự kiểm soát triệu chứng với liều 20 mg, 1 lần/ngày.

Điều trị loét tá tràng do *Helicobacter pylori*
Khi lựa chọn liệu pháp phối hợp thích hợp, cần xem xét hướng dẫn chính thức của quốc gia, vùng và địa phương về sự đề kháng của vi khuẩn, thời gian điều trị (thông thường là 7 ngày nhưng đôi khi có thể lên tới 14 ngày), và cách dùng các thuốc kháng khuẩn thích hợp. Quả trình điều trị cần được theo dõi bởi chuyên viên y tế.
Liều dùng khuyến cáo là:

Cân nặng	Liều dùng
30 - < 40 kg	• Kết hợp với hai kháng sinh: dùng đồng thời NEXIUM MUPS 20 mg, amoxicillin 750 mg và clarithromycin 7,5 mg/kg cân nặng, 2 lần/ngày trong 1 tuần.
> 40 kg	• Kết hợp với hai kháng sinh: dùng đồng thời NEXIUM MUPS 20 mg, amoxicillin 1 g và clarithromycin 500 mg, 2 lần/ngày trong 1 tuần.

Trẻ em dưới 12 tuổi
Vì liều lượng cho bệnh nhân từ 1 đến 11 tuổi, xin tham khảo từ Hướng dẫn sử dụng của NEXIUM dạng gói chứa cốm kháng dịch dạ dày.
CHỐNG CHỈ ĐỊNH
Tiền sử quá mẫm cảm với dược chất, phân nhóm benzimidazole hay bất kỳ thành phần tá dược nào được liệt kê trong phần "*Thành phần công thức thuốc*".
Không nên sử dụng esomeprazole đồng thời với *nelfinavir, atazanavir* (xem phần "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*").
CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC
Nhỏ cơ vòng hiện tiền thân vị thoáng qua hoặc đồng nào chưa là giảm cảm đồng kể không chủ ý, nên tái phát, khó nuốt, nôn ra máu hay đại tiện phân đen và kéo dài nghi ngờ hoặc bị loét dạ dày nên loại trừ bệnh ý ác tính vì điều trị với NEXIUM MUPS có thể làm giảm triệu chứng và làm chậm kết viện chẩn đoán.
Sử dụng trong thời gian dài
Bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton nên được theo dõi thường xuyên.
Điều trị lâu dài chỉ dùng cho bệnh nhân đáp ứng với thuốc và được theo dõi thường xuyên.
Bệnh nhân cần được chỉ dẫn khi cần thiết nên được hướng dẫn liên hệ với bác sĩ nếu có thay đổi tình chất của triệu chứng bệnh.
Bệnh lý thể thoái hóa xương
Khả năng esomeprazole để diệt trừ *Helicobacter pylori*, nên xem xét các tương tác thuốc có thể xảy ra trong chặc đã điều trị thuốc. Clarithromycin là chất ức chế CYP3A4 mạnh. Và ở thể nên xem xét không có chỉ định và tương tác thuốc của clarithromycin khi dùng chung với thuốc đã được chỉ định nhằm dùng cùng các thuốc khác chuyển hóa qua CYP3A4 *như cisapride*.
Miễn khuẩn đường tiêu hóa
Điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nhạy *cảm với vi khuẩn* miễn khuẩn đường tiêu hóa do Salmonella và Campylobacter (xem phần "*Đặc tính dược học*").
Sự hấp thu của vitamin B12
Esomeprazole, giống như mọi thuốc kháng acid khác, có thể làm giảm hấp thu vitamin B12 (cyanocobalamin) do sự giảm hoặc thiếu acid dịch vị. Điều này nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có giảm dự trữ vitamin B12 hoặc có yếu tố nguy cơ giảm hấp thu vitamin B12 khi điều trị dài hạn.
Sự giảm magnesi huyết
Đã có báo cáo về giảm magnesi huyết nặng ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI) như esomeprazole trong 3 nhất 3 tháng, và trong đa số các trường hợp là trong 1 năm. Biểu hiện nặng của giảm magnesi huyết như mệt mỏi, co cứng, mê sảng, co giật, chóng váng và loạn nhịp thất có thể xảy ra nhưng khởi phát tăng dần hầu và không được nhận ra. Đối với phần lớn bệnh nhân, tình trạng giảm magnesi huyết được cải thiện sau khi ngừng liệu pháp magnesi thay thế và ngừng sử dụng PPI.
Đối với các bệnh nhân cần được điều trị kéo dài hoặc những bệnh nhân dùng đồng thời PPI và digoxin hoặc các thuốc khác có thể gây giảm magnesi huyết là *dự như* các thuốc lợi tiểu, nhân viên y tế nên cân nhắc định hướng những đo magnesi huyết trước khi bắt đầu điều trị và định kỳ theo dõi trong quá trình điều trị.
Ngày cơ gãy xương
Các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt khi dùng liều cao và trong thời gian dài (> 1 năm), có thể làm tăng nhẹ nguy cơ gãy xương hông, xương cổ tay và cột sống, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hoặc khi có sự hiện diện của yếu tố nguy cơ khác. Các nghiên cứu quan sát chỉ ra rằng các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ gãy xương hông, cổ tay và cột sống khoảng 10 – 40%. Một phần trong mức tăng nguy cơ thể đến các yếu tố nguy cơ khác. Bệnh nhân có nguy cơ loãng xương nên được chăm sóc theo các hướng dẫn lâm sàng hiện hành và nên được bổ sung vitamin D và calcium thích hợp.
Tốn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da (SCLE)
Các thuốc ức chế bơm proton làm quan điểm tốn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da ở mặt ít ở ít ra. Nếu các tổn thương này xảy ra, đặc biệt là tại các khu vực da tiếp xúc với ánh nắng, và nếu có kèm theo đau khớp, bệnh nhân nên sớm tìm sự hỗ trợ y tế và nhân viên y tế nên cân nhắc việc dừng sử dụng Nexium. Các tốn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da sau khi điều trị với thuốc ức chế bơm proton trước đó có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tổn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da đối với các thuốc ức chế bơm proton khác.
Kết hợp với các thuốc khác
Không khuyến cáo dùng đồng thời esomeprazole với atazanavir (xem phần "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*"). Nếu sự phối hợp atazanavir với thuốc ức chế bơm proton là không thể tránh khỏi, cần theo dõi chặt chẽ bệnh tăng bilirubin liều atazanavir đến 400 mg hết hiệu quả với 100 mg *ritonavir*, không nên sử dụng quá 20 mg esomeprazole.
Esomeprazole là chất ức chế CYP2C19. Khi bắt đầu hay kết thúc điều trị với esomeprazole, cần xem xét ngay cả tương tác thuốc với các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19. Đã có ghi nhận tương tác giữa clopidogrel và esomeprazole (xem phần "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*"). Không có mối liên quan lâm sàng của tương tác này. Như là một biện pháp thận trọng, không khuyến khích dùng đồng thời esomeprazole và clopidogrel. Hãy bắt đầu esomeprazole theo chế độ điều trị bổ sung theo nhu cầu ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt khi còn cần phải dùng thuốc ức chế bơm proton.
Tương tác với các xét nghiệm
Sự tăng nồng độ Chromogranin A (CgA) có thể cản trở việc thăm dò các khối u thần kinh nội tiết. Nhằm tránh sự cản trở này, ngưng điều trị bằng esomeprazole ít nhất 5 ngày trước khi tiến hành xét nghiệm CgA (xem phần "*Đặc tính dược động học*"). Nếu nồng độ CgA và gastrin không trở về khoảng giá trị tham chiếu trong lần định lượng đầu tiên, nên lặp lại xét nghiệm định lượng 14 ngày ngừng điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton.
SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ
Phụ nữ có thai
Chưa có đủ dữ liệu về lâm sàng về việc dùng NEXIUM MUPS trên phụ nữ có thai. Khi dùng hỗn hợp đồng phân đối quang của omeprazole, độ hiệu trên số lượng lớn phụ nữ có thai có dùng thuốc từ các nghiên cứu dịch tễ chứng tỏ thuốc không gây độ tật hoặc độc trên trên bào thai. Các nghiên cứu về esomeprazole trên động vật không cho thấy thuốc có tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp trên sự phát triển của phôi/thai nhi. Các nghiên cứu về esomeprazole trên động vật không phân đối quang cũng không cho thấy dấu hiệu gây hại trực tiếp hay gián tiếp trên thai trong mang thai, sự sinh nở hoặc sự phát triển sau sinh. Nên thận trọng khi kê toa cho phụ nữ có thai.
Phụ nữ cho con bú
Người ta chưa biết esomeprazole có tiết qua sữa mẹ hay không. Không có nghiên cứu nào trên phụ nữ cho con bú được thực hiện. Vì vậy, không nên dùng NEXIUM MUPS trong kì cho con bú.
Khả năng sinh sản
Các nghiên cứu trên động vật cái hỗn hợp đồng phân đối quang của omeprazole, sử dụng đường uống, không cho thấy thuốc có tác động đối với khả năng sinh sản.
ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC
Esomeprazole có ảnh hưởng bất kì đáng kể ai về vận hành máy móc. Một số phản ứng ngoại ý như chóng – mặt là gặp, *mức mà biểm gặp có thể ảy ra* (xem phần "*Tác dụng không mong muốn của thuốc*"). Nếu vậy ra các phản ứng ngoại ý này, bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi vận hành máy móc.
TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC
Ảnh hưởng của esomeprazole trên dược động học của các thuốc khác
Các chất ức chế protease
Đã có báo cáo đăng esomeprazole tương tác với một số chất ức chế enzym protease. Chưa có tiên quan trọng về lâm sàng và có thể ngoại suy từ tương tác của omeprazole. Tương tác của omeprazole với các chất ức chế protease thì thay đổi sự hấp thu của chất ức chế enzym protease. Có chế tương tác khác có thể xảy ra thông qua sự ức chế CYP2C19.
Đối với atazanavir và nelfinavir, giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh đã được ghi nhận khi dùng chung với omeprazole, do đó không được khuyến cáo dùng chung với các thuốc này.
Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sự dùng đồng thời omeprazole (40 mg, 1 lần/ngày) và atazanavir (300 mg/ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày) có kết quả giảm sinh khả dụng của hấp thu atazanavir liên quan đến liều atazanavir (giảm AUC, C_{max} và C_{min} khoảng 75%). Tăng liều atazanavir đến 400 mg đã không bù trừ tác động của omeprazole trên nồng độ và thời gian hiệu xúc atazanavir.
Sinh khả dụng của atazanavir giảm đáng kể khi dùng chung với omeprazole 20 mg, 1 lần/ngày và atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh làm giảm khoảng 30% nồng độ và thời gian hiệu xúc atazanavir khi so sánh với nồng độ và thời gian hiệu xúc atazanavir trong trường hợp dùng atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày, mà không dùng omeprazole 20 mg, 1 lần/ngày. Dùng phối hợp với omeprazole (40 mg, 1 lần/ngày) làm giảm tế số trung bình AUC, C_{max} và C_{min} của atazanavir khoảng 76-89% so với liều atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày. Thời gian đến tỉ số cực đỉnh được ảnh hưởng tương tự. Tương quan giữa nồng độ thuốc trong huyết thanh và tác động dược lý đã được chứng minh. Đối với atazanavir (xem phần "*Cách bào và thận trọng khi dùng thuốc*") và chống chỉ định sử dụng esomeprazole đồng thời với nelfinavir (xem phần "*Chống chỉ định*").
Đối với atazanavir, sự dùng đồng thời với omeprazole (40 mg, 1 lần/ngày) đã được chứng tỏ làm giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh (60-100%) khi dùng thuốc đồng thời với omeprazole (40 mg, 1 lần/ngày). Điều tỉ với omeprazole 20 mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự hấp thu atazanavir khi dùng liều gấp đôi atazanavir (400 mg/ritonavir 100 mg đồng thời với atazanavir). Điều tỉ với omeprazole 20 mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự hấp thu atazanavir (xét dùng hay không dùng ritonavir). Điều tỉ với omeprazole 40 mg, 1 lần/ngày, không ảnh hưởng đến sự hấp thu atazanavir (xét dùng hay không dùng ritonavir).
Methotrexate
Báo cáo đăng thể ức chế PPI, nồng độ methotrexate được báo cáo là tăng lên ở một số bệnh nhân. Khi dùng liều cao methotrexate, nên cân nhắc dừng tạm thời esomeprazole.
Tacrolimus
Việc sử dụng đồng thời với esomeprazole đã được báo cáo làm tăng nồng độ huyết thanh của tacrolimus. Nên theo dõi nồng độ tacrolimus và chức năng thận (độ thanh thải creatinine) nên được theo hiện, và điều chỉnh liều của tacrolimus nếu cần thiết.
Đối với những thuốc hấp thu phụ thuộc vào pH
Tình trạng giảm độ acid dịch dạ dày liều tỉ bằng esomeprazole vì các PPI khác có thể làm giảm hay tăng sự hấp thu của các thuốc khác có cơ chế hấp thu phụ thuộc pH độ dày. Giống như các thuốc làm giảm độ acid dịch dạ khác, sự hấp thu của các thuốc như ketoconazole, itraconazole và erlotinib có thể giảm và sự hấp thu của digoxin có thể tăng lên khi điều trị với ký esomeprazole. Dùng đồng thời omeprazole (20mg/ngày) và digoxin ở các đối tượng khỏe mạnh làm tăng sinh khả dụng của digoxin lên đến 10% (thay đổi 30% ở 2 trên 10 đối tượng nghiên cứu). Hiếm có các báo cáo về độc tính của digoxin. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng omeprazole liều cao ở bệnh nhân cao tuổi. Cần tăng cường theo dõi việc điều trị bằng digoxin.
Những thuốc chuyển hóa qua CYP2C19
Esomeprazole ức chế CYP2C19, enzym chính chuyển hóa esomeprazole. Do vậy, khi esomeprazole được dùng chung với các thuốc chuyển hóa bằng CYP2C19 như diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, phenytoin..., nồng độ các thuốc này trong huyết tương có thể tăng và cần giảm liều dùng. Điều này cần được xét đến khi dùng đồng thời với esomeprazole.
Diazepam
Dùng đồng thời với esomeprazole 30 mg làm giảm 45% độ thanh thải diazepam (một cơ chất của CYP2C19).
Phenytoin
Khi dùng đồng thời với esomeprazole 40 mg làm tăng 13% nồng độ dạy (through) của phenytoin trong huyết tương ở bệnh nhân động kinh. Nên theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết tương khi bắt đầu hay ngưng điều trị với esomeprazole.
Voriconazole
Omeprazole (40 mg, 1 lần/ngày) làm tăng 15% C_{max} và 41% AUC, của voriconazole (một cơ chất của CYP2C19).
Cilostazol
Omeprazole, *cùng thứ esomeprazole, hoạt động như các chất ức chế CYP2C19.* Trong một nghiên cứu chéo, omeprazole sử dụng với liều 40mg trên đối tượng khỏe mạnh đã làm tăng C_{max} và AUC của cilostazol tương ứng 18% và 26% và C_{max} và AUC của một chất chuyển hóa có hoạt tính của cilostazol tương ứng 29% và 69%.
Clopidogrel
Ở người tình nguyện khỏe mạnh, khi dùng chung với 40 mg esomeprazole, diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ clopidogrel trong huyết tương giảm 9% (dựa trên số liệu đo lường chất chuyển hóa hoạt tính). Ở bệnh nhân điều trị bằng clopidogrel, nồng độ hiệu dụng tối thiểu của chất clopidogrel và esomeprazole (xem phần "*Cách bào và thận trọng khi dùng thuốc*").
Warfarin
Khi dùng đồng thời 40 mg esomeprazole ở người dùng điều trị bằng warfarin trong một thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy thời gian đông máu ở trong kho không có thể chấp nhận. Tuy vậy, sau một thử gian lưu hành thuốc đã gây nhóm có một số ít hiện tượng thay đổi thời gian đông máu đáng kể. Nên tăng liều warfarin khi dùng thử bắt đầu trên. Nên theo dõi bệnh nhân kết hết đầu và kết chấm dứt điều trị đồng thời esomeprazole với warfarin hoặc các dẫn xuất coumarine.
Clopidogrel
Kết quả từ các nghiên cứu trên dược động học khác nhau đã chỉ ra tương tác Dược động / Dược lực (PK/PD) giữa clopidogrel (liều nạp 300 mg/ liều duy trì hàng ngày 75mg) và esomeprazole (40mg uống 1 lần/ngày) gây nên giảm nồng độ chất có hoạt tính gắn liệu xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel trung bình 40% và gắn gắn mục tiêu ở tiểu cầu (gây ra bởi ADP) trung bình 14%.
Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh, khi sử dụng đồng thời clopidogrel với pH hấp liều cố định esomeprazole (20mg + ASA 81mg), nồng độ và thời gian hiệu xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel giảm gần 40% so với sử dụng clopidogrel đơn thuần. Tuy nhiên, mức độ tối đa ức chế kết tập tiểu cầu (gây bởi ADP) trong những nhóm bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel đơn thuần và nhóm clopidogrel phối hợp với esomeprazole + ASA là tương đương.
Số liệu chứng minh quan sát biểu hiện lâm sàng tương tác Dược động / Dược lực của esomeprazole trên các biến cố tim mạch chính đã được báo cáo từ các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu lâm sàng. Nhằm mục đích tham trọng, việc dùng đồng thời clopidogrel không được khuyến khích.
Các thuốc không có tương tác đã ghi nhận
Amoxicillin hoặc quinidine
Esomeprazole không có tương tác lâm sàng có tầm quan trọng với các thuốc được chuyển hóa qua amoxicillin hoặc quinidine.
Naproxen hoặc rofecoxib
Những nghiên cứu ngắn hạn đánh giá việc sử dụng đồng thời esomeprazole với naproxen hay rofecoxib chưa xác định được bất cứ tương tác dược động học nào liên quan với mặt lâm sàng.
Ảnh hưởng của các thuốc được chuyển hóa trên enzyme CYP2C19
Các thuốc ức chế CYP2C19 và/hoặc CYP3A4
Esomeprazole được chuyển hóa bởi CYP2C19 và CYP3A4. Khi dùng đồng thời esomeprazole với một chất ức chế CYP3A4, clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày) làm tăng gấp đôi diện tích dưới đường cong (AUC) của esomeprazole. Đồng thời với esomeprazole cũng có thể ức chế cả hai CYP2C19 và CYP 3A4 có thể làm tăng hơn hai lần nồng độ và thời gian hiệu xúc của esomeprazole. Chất ức chế CYP2C19 và CYP 3A4 voriconazole làm tăng gấp đôi AUC của omeprazole liều thấp, gần gấp đôi chỉnh liều esomeprazole. Sử dụng xuyên trong những trường hợp nhu. Tuy nhiên, sự điều chỉnh liều cần được lưu ý ở những bệnh nhân suy gan nặng hoặc đều là tại liều.
Các thuốc cảm ứng CYP2C19 và/hoặc CYP3A4
Các thuốc cảm ứng CYP2C19 hoặc CYP3A4 hoặc cả hai (như rifampicin và St. John's) có thể gây giảm nồng độ esomeprazole huyết thanh.
Trẻ em
Các nghiên cứu về tương tác thuốc mới chỉ được thực hiện ở người lớn.
TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC
Tóm tắt các an toàn
Các phản ứng ngoại ý phổ biến nhất bao gồm: đau đầu, đau bụng, tiêu chảy và buồn nôn (kể cả trong nghiên cứu hậu mãi). Biểu hiện ở an toàn là tương tự nhau giữa các dạng thuốc, các chế phẩm, nhóm tuổi và các quốc thế bệnh nhân. Những ý kiến phản ứng bất lợi đã thấy liên xúc của chất uống.
Bảng các phản ứng ngoại ý
Các phản ứng ngoại ý được sắp theo đa suất xảy ra: Rất thường gặp ≥ 1/10, thường gặp ≥1/100 đến <1/10; ít gặp ≥1/1000 đến <1/100; hiếm gặp ≥1/10,000 đến <1/1000; rất hiếm gặp <1/10,000; chưa biết (không thể ước đoán từ dữ liệu đang có).

Cơ quan	Tần suất	Tác động ngoại ý
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
	Rất hiếm gặp	Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng quá mẫm như là sốt, phù mạch, phản ứng phản vệ/sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Ít gặp	Phù ngoại biên
	Hiếm gặp	Giảm natri máu
	Chưa biết	Giảm magnesi huyết (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*"); giảm magnesi huyết nghiêm trọng có thể liên quan với giảm calci huyết. Giảm magnesi huyết cũng có thể dẫn đến giảm kali huyết.
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Mất ngủ
	Hiếm gặp	Kích động, lo lắng, trầm cảm
	Rất hiếm gặp	Nhầy lẫy, ảo giác
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Nhức đầu
	Ít gặp	Chóng váng, dị cảm, ngủ gà
	Hiếm gặp	Rối loạn vị giác
Rối loạn mắt	Hiếm gặp	Nhìn mờ
Rối loạn tai và mê đạo	Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Hiếm gặp	Co thắt phế quản
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Đau bụng, tiêu bón, tiêu chảy, đầy bụng, buồn nôn/nôn, polyp tuyến dạy vị (lành tính)
	Ít gặp	Khô miệng
	Hiếm gặp	Viêm miệng, nhiễm candida đường tiêu hóa
	Chưa biết	Viêm dạ tràng vi thể
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Tăng men gan
	Hiếm gặp	Viêm gan có hoặc không vàng da
	Rất hiếm gặp	Suy gan, bệnh não ở bệnh nhân đã có bệnh gan.
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Viêm da, ngứa, nổi mẩn, mề đay
	Hiếm gặp	Hói đầu, chợp cảm với ánh sáng
	Rất hiếm gặp	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)
	Chưa biết	Tốn thương lupus ban đỏ bán cấp ở da (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*")
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	Gãy xương hông, xương cổ tay và cột sống (xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*")
	Hiếm gặp	Đau khớp, đau cơ
	Rất hiếm gặp	Yếu cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm gặp	Viêm thận mô kẽ; đã có báo cáo về suy thận đi kèm viêm thận mô kẽ bệnh nhân.
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Rất hiếm gặp	Nữ hóa tuyến vú
Các rối loạn tổng quát và tại chỗ	Hiếm gặp	Khó ở, tăng tiết mồ hôi

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ
Cho đến nay có rất ít kinh nghiệm về việc dùng quá liều cố chủ đích. Các triệu chứng được mô tả có liên quan đến việc dùng liều 280 mg là buồn nôn và tiêu chảy và tình trạng mệt mỏi. Các liều đơn esomeprazole 80 mg vẫn an toàn khi dùng. Chưa có chất giải độc đặc hiệu. Esomeprazole gắn kết mạnh với protein huyết tương và vì vậy có thể dễ dàng thẩm phân được. Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ tổng quát.
ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC
Nhóm dược lý học: Thuốc điều trị các rối loạn liên quan đến acid, thuốc ức chế bơm proton.
Mã ATC: A02B C05
Esomeprazole là đồng phân đối S-của omeprazole và làm giảm sự tiết acid dạ dày bằng một cơ chế tác động chuyển hiệt. Thuốc là chất ức chế đặc hiệu bơm acid ở tế bào thành. Cả hai dạng phân R- và S- của omeprazole có tác động dược lực học tương tự.
Cơ chế tác động
Esomeprazole là một base yếu, được tập trung và biến đổi thành dạng có hoạt tính trong môi trường acid cao ở ống tiểu quản chế tiết của tế bào thành, tại đây thuốc ức chế bơm H^+-ATPase ức chế cả sự tiết acid cơ bản lẫn sự tiết acid do kích thích.
Tác động dược lực
Sau khi dùng liều uống esomeprazole 20 mg và 40 mg, thuốc khởi phát tác động trong vòng 1 giờ. Sau khi dùng liều lặp lại esomeprazole 20 mg, 1 lần/ngày trong 5 ngày, sự tiết acid tối đa trung bình sau kích thích bằng pentagastrin giảm 90% khi đo ở thời điểm 6-7 giờ sau khi dùng thuốc ở ngày thứ 5.
Sau 5 ngày dùng liều uống esomeprazole 20 mg và 40 mg, độ pH trong dạ dày > 4 đã được duy trì trong thời gian trung bình lần lượt ứng là 13 và 17 giờ trong vòng 24 giờ ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản có triệu chứng. Tỷ lệ bệnh nhân có độ pH trong dạ dày > 4 lần lượt là 76% và 97% ở liều 20 và 40 mg.
Khi dùng AUC như là mốt tham số đại diện cho nồng độ thuốc trong huyết tương, người ta chứng minh được có mối liên hệ giữa sự ức chế bài tiết acid và tổng thể của thuốc sau liều uống.
Khi dùng esomeprazole 40 mg, khoảng 78% bệnh nhân viêm thực quản do trào ngược được chữa lành sau 4 tuần và khoảng 85% sau 8 tuần.
Điều tỉ bằng esomeprazole 20 mg, 2 lần/ngày và kháng sinh thích hợp trong 1 tuần đã diệt trừ *Helicobacter pylori* trong chứng minh ở khoảng 90% bệnh nhân.

Rx

NEXIUM® MUPS®

Esomeprazole

Gastro-resistant tablets 20 mg and 40 mg

USE UPON PRESCRIPTION ONLY.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN. READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USING.

COMPOSITION AND STRENGTH

Active ingredients: Each tablet contains: 20 mg or 40 mg esomeprazole (as magnesium trihydrate).
Excipients: Glyceryl monostearate 40-55, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, non oxibol (20mg & 40mg tablets: reddish-brown; 20mg tablets: yellow) (E 172), magnesium stearate, methacrylic acid ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion, microcrystalline cellulose, synthetic parafin, macrogol 6000, polysorbate 80, crospovidone, sodium stearyl fumarate, sugar spheres (sucrose and maize starch), talc, titanium dioxide (E 171), triethyl citrate.

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM

Gastro-resistant tablet
20 mg: A light pink, oblong, biconvex, film-coated tablet engraved 20 mg on one side and A on the other side.
40 mg: A pink, oblong, biconvex, film-coated tablet engraved 40 mg on one side and A on the other side.

THERAPEUTIC INDICATIONS

Adults
NEXIUM MUPS tablets are indicated for:
Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)
- treatment of erosive reflux esophagitis
- long-term management of patients with healed esophagitis to prevent relapse
- symptomatic treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

In combination with appropriate antibacterial therapeutic regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* and
- healing of *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer and
- prevention of relapse of peptic ulcer disease in patients with *Helicobacter pylori* associated ulcers.

Patients requiring continued non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) therapy
- healing of gastric ulcers associated with NSAID therapy.
- prevention of gastric and duodenal ulcers associated with NSAID therapy in patients at risk.

Prolonged treatment after i.v. Induced prevention of rebleeding of peptic ulcers.
Treatment of Zollinger - Ellison Syndrome
Adolescents from the age of 12 years
Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)
- treatment of erosive reflux esophagitis
- long-term management of patients with healed esophagitis to prevent relapse
- symptomatic treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD)

In combination with antibiotics in treatment of duodenal ulcer caused by *Helicobacter pylori*.

POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Method of administration
The tablets should be swallowed whole with liquid. The tablets should not be chewed or crushed. For patients who have difficulty in swallowing, the tablets can also be dispersed in half a glass of non-carbonated water. No other liquids should be used as the enteric coating may be dissolved. Stir until the tablet is disintegrate and drink the liquid with the pellets immediately or within 30 minutes. Rinse the glass with half a glass of water and drink. The pellets must not be chewed or crushed. For patients who cannot swallow, the tablets can be dispersed in non-carbonated water and administered through a gastric tube.
It is important to take all ingredients of the selected syringe and tube is carefully tested.
For preparation and administration instructions see section *"Instructions for use and handling, and disposal"*.

Posology
Adults
Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)
- treatment of erosive reflux esophagitis: 40 mg once daily for 4 weeks. An additional 4 weeks treatment is recommended for patients in whom esophagitis has not healed or who have persistent symptoms.
- long-term management of patients with healed esophagitis to prevent relapse: 20 mg once daily.
- symptomatic treatment of GERD: 20 mg once daily in patients without esophagitis. If symptom control has not been achieved after 4 weeks, the patient should be further investigated. Once symptoms have resolved, subsequent symptom control can be achieved using 20 mg once daily.

In adults, on an demand basis, treatment taking 20 mg once daily, when needed, can be used. In NSAID treated patients at risk of developing gastric and duodenal ulcers, subsequent symptom control using an on demand regimen is not recommended.

In combination with an appropriate antibacterial therapeutic regimen for the eradication of *Helicobacter pylori* and
- healing of *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer and
- prevention of relapse of peptic ulcers in patients with *Helicobacter pylori* associated ulcers

20 mg NEXIUM MUPS with 1 g amoxicillin and 500 mg clarithromycin, all twice daily for 7 days.

Patients requiring continued non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) therapy
- healing of gastric ulcers associated with NSAID therapy: The usual dose is 20 mg once daily. The treatment duration is 4-8 weeks.
- prevention of gastric and duodenal ulcers associated with NSAID therapy in patients at risk: 20 mg once daily.

Prolonged treatment after i.v. Induced prevention of rebleeding of peptic ulcers
40 mg once daily for 4 weeks after i.v. induced prevention of rebleeding of peptic ulcers.

Treatment of Zollinger-Ellison Syndrome
The recommended initial dosage is NEXIUM MUPS 40 mg twice daily. The dosage should then be individually adjusted and treatment continued as long as clinically indicated. Based on the clinical data available, the majority of patients can be controlled on doses between 80 to 160 mg esomeprazole daily. With doses above 80 mg daily, the dose should be divided and given twice daily.

Special populations
Renal impairment
Dose adjustment is not required in patients with impaired renal function. Due to limited experience in patients with severe renal insufficiency, such patients should be treated with caution (see section *"Pharmacokinetic properties"*).

Hepatic impairment
Dose adjustment is not required in patients with mild to moderate liver impairment. For patients with severe liver impairment, a maximum dose of 20 mg NEXIUM MUPS should not be exceeded. (see section *"Pharmacokinetic properties"*).

Elderly
Dose adjustment is not required in the elderly.

Pediatric population
Adolescents from the age of 12 years
Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)
- treatment of erosive reflux esophagitis: 40 mg once daily for 4 weeks. An additional 4 weeks treatment is recommended for patients in whom esophagitis has not healed or who have persistent symptoms.
- long-term management of patients with healed esophagitis to prevent relapse: 20 mg once daily.
- symptomatic treatment of GERD: 20 mg once daily in patients without esophagitis. If symptom control has not been achieved after 4 weeks, the patient should be further investigated. Once symptoms have resolved, subsequent symptom control can be achieved using 20 mg once daily.

Treatment of duodenal ulcer caused by *Helicobacter pylori*
When selecting appropriate combination therapy, consideration should be given to official national, regional and local guidelines regarding bacterial resistance, duration of treatment (most commonly 7 days but sometimes up to 14 days), and appropriate use of antibacterial agents. The treatment should be supervised by a specialist.
The posology recommendation is:

Weight	Posology
20 - 40 kg	Combination with two antibiotics: NEXIUM MUPS 20 mg, amoxicillin 750 mg and clarithromycin 7.5 mg/kg body weight are all administered together twice daily for one week.
> 40 kg	Combination with two antibiotics: NEXIUM MUPS 20 mg, amoxicillin 1 g and clarithromycin 500 mg are all administered together twice daily for one week.

Children below the age of 12 years
For posology in patients aged 1 to 11 reference is made to the NEXIUM sachet SmPC.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the active substance, to substituted benzimidazoles or to any of the excipients listed in section *"Composition and strength"*.
Esomeprazole should not be used concomitantly with nelfinavir, atazanavir -see section *"Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"*.

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

In the presence of any alarm symptom (e.g. significant unintentional weight loss, recurrent vomiting, dysphagia, haematemesis or melaena) and when gastric ulcer is suspected or present, malignancy should be excluded, as treatment with NEXIUM MUPS may alleviate symptoms and delay diagnosis.
Long term use
Patients on long-term treatment (particularly those treated for more than a year) should be kept under regular surveillance.
On demand treatment
Patients on on-demand treatment should be instructed to contact their physician if their symptoms change in character.
***Helicobacter pylori* eradication**
When prescribing esomeprazole for eradication of *Helicobacter pylori* possible drug interactions for all components in the triple therapy should be considered. Clarithromycin is a potent inhibitor of CYP3A4 and hence contraindications and interactions for clarithromycin should be considered when the triple therapy is used in patients concurrently taking other drugs metabolised via CYP3A4 such as ciclosporin.
Gastrointestinal Infections
Treatment with proton pump inhibitors may lead to slightly increased risk of gastrointestinal infections such as *Salmonella* and *Campylobacter* (see section *"Pharmacodynamic properties"*).
Absorption of vitamin B12
Esomeprazole, as all acid-blocking medicines, may reduce the absorption of vitamin B12 (cyanocobalamin) due to hypo- or achlorhydria. This should be considered in patients with reduced body stores or risk factors for reduced vitamin B12 absorption on long-term therapy.
Hypomagnesaemia
Severe hypomagnesaemia has been reported in patients treated with proton pump inhibitors (PPIs) like esomeprazole for at least three months, and in most cases for a year. Serious manifestations of hypomagnesaemia such as fatigue, tetany, delirium, convulsions, dizziness and ventricular arrhythmia can occur but they may begin insidiously and be overlooked. In most affected patients, hypomagnesaemia improved after magnesium replacement and discontinuation of the PPI. For patients expected to be on prolonged treatment or who take PPIs with digoxin or drugs that may cause hypomagnesaemia (e.g. diuretics), healthcare professionals should consider measuring magnesium levels before starting PPI treatment and periodically during treatment.
Risk of fracture
Proton pump inhibitors, especially if used in high doses and over long durations (>1 year), may modestly increase the risk of hip, wrist and spine fracture, predominantly in the elderly or in presence of other recognized risk factors. Observational studies suggest that proton pump inhibitors may increase the overall risk of fracture by 10 40%. Some of this increase may be due to other risk factors. Patients at risk of osteoporosis should receive care according to current clinical guidelines and they should have an adequate intake of vitamin D and calcium.
Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE)
Proton pump inhibitors are associated with very infrequent cases of SCLE. If lesions occur, especially in sun-exposed areas of the skin, and if accompanied by arthralgia, the patient should seek medical help promptly and the health care professional should consider stopping Nexium. SCLE after previous treatment with a proton pump inhibitor may increase the risk of SCLE with other proton pump inhibitors.

Combination with other medicinal products

Co-administration of esomeprazole with atazanavir is not recommended (see section *"Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"*. If the combination of atazanavir with a proton pump inhibitor is judged unavoidable, close clinical monitoring is recommended in combination with an increase in the dose of atazanavir to 400 mg with 100 mg of ritonavir; esomeprazole 20 mg should not be exceeded.
Esomeprazole is a CYP2C19 inhibitor. When starting or ending treatment with esomeprazole, the potential for interactions with drugs metabolised through CYP2C19 should be considered. An interaction is observed between clopidogrel and esomeprazole (see section *"Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"*). The clinical relevance of this interaction is uncertain. As a precaution, concomitant use of esomeprazole and clopidogrel should be discouraged. When prescribing esomeprazole for on demand therapy, the implications for interactions with other pharmaceuticals, due to fluctuating plasma concentrations of esomeprazole should be considered. (see section *"Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"*).
Sucrose
This medicinal product contains sucrose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine.
Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

Interference with laboratory tests

Increased Chromogranin A (CgA) level may interfere with investigations for neuroendocrine tumours. To avoid this interference, esomeprazole treatment should be stopped for at least 5 days before CgA measurements (see section *"Pharmacodynamic properties"*). If CgA and gastrin levels have not returned to reference range after initial measurement, measurements should be repeated 14 days after cessation of proton pump inhibitor treatment.

PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy
Clinical data on exposed pregnancies with Nexium MUPS are insufficient. With the racemic mixture omeprazole there is a large number of exposed pregnancies from epidemiological studies indicate no malformative nor foetotoxic effect. Animal studies with esomeprazole do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to embryonal/foetal development. Animal studies with the racemic mixture do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, parturition or postnatal development. Caution should be exercised when prescribing to pregnant women.
A moderate amount of data on pregnant women (between 300-1000 pregnancy outcomes) indicates no malformative nor foetotoxic/neonatal toxicity of esomeprazole.
Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity.
Breast-feeding
It is not known whether esomeprazole is excreted in human breast milk. There is insufficient information on the effects of esomeprazole in newborns/infants. NEXIUM MUPS should not be used during breast-feeding.
Fertility
Animal studies with the racemic mixture omeprazole, given by oral administration do not indicate effects with respect to fertility.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

Esomeprazole has minor influence on the ability to drive or use machines. Adverse reactions such as dizziness (uncommon) and blurred vision (rare) has been reported (see section *"Undesirable effects"*). If affected, patients should not drive or use machines.

INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION

Effects of esomeprazole on the pharmacokinetics of other drugs
Protease inhibitors
Omeprazole has been reported to interact with some protease inhibitors. The clinical importance and the mechanisms behind these interactions are not always known. Increased gastric pH during omeprazole treatment may change the absorption of the protease inhibitors. Other possible interaction mechanisms are via inhibition of CYP 2C19.
For atazanavir and nelfinavir, decreased serum levels have been reported when given together with omeprazole and co-administration is not recommended.
Co-administration of omeprazole (40 mg once daily) with atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg to healthy volunteers resulted in a decreased absorption of atazanavir exposure (approximately 75% decrease in AUC, C_{max} and C_{min}). Increasing the atazanavir dose to 400 mg did not compensate for the impact of omeprazole on atazanavir exposure.
The co-administration of omeprazole (20 mg qd) with atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg to healthy volunteers resulted in a decrease were within the range of that observed in previous studies, as compared with the exposure observed with atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg qd without omeprazole 20 mg qd. Co-administration of atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg with omeprazole 40 mg qd, by 39-39% and mean AUC, C_{max} and C_{min} for the pharmacologically active metabolite M8 was reduced by 76-82%. Due to the similar pharmacodynamic effects and pharmacokinetic properties of omeprazole and esomeprazole, concomitant administration with esomeprazole and atazanavir is not recommended (see section *"Special warnings and precautions for use"*) and concomitant administration with esomeprazole and nelfinavir is contraindicated (see section *"Contraindications"*). For saquinavir (with concomitant ritonavir), increased serum levels (80-100%) have been reported during concomitant treatment with omeprazole (40 mg qd). Treatment with omeprazole 20 mg qd had no effect on the exposure of darunavir (with concomitant ritonavir) and amprenavir (with concomitant ritonavir). Treatment with esomeprazole 20 mg qd had no effect on the exposure of amprenavir (with and without concomitant ritonavir). Treatment with omeprazole 40 mg qd had no effect on the exposure of lopinavir (with concomitant ritonavir).
Methotrexate
Intake given together with PPIs, methotrexate levels have been reported to increase in some patients. In high-dose methotrexate administration a temporary withdrawal of esomeprazole may need to be considered.
Tacrolimus
Concomitant administration of esomeprazole has been reported to increase the serum levels of tacrolimus. A reinforced monitoring of tacrolimus concentrations as well as renal function (creatinine clearance) should be performed, and dosage of tacrolimus adjusted if needed.
Medicinal products with pH dependent absorption
Gastric acid suppression during treatment with esomeprazole and other PPIs might decrease or increase the absorption of medicinal products with a gastric pH-dependent absorption. As with other medicinal products that decrease intragastric acidity, the absorption of medicinal products such as ketoconazole, itraconazole and erlotinib can decrease and the absorption of digoxin can increase during treatment with esomeprazole. Concomitant treatment with omeprazole (20 mg daily) and digoxin in healthy subjects increased the bioavailability of digoxin by 10% (up to 30% in two out of ten subjects). Digoxin toxicity has been rarely reported. However, caution should be exercised when esomeprazole is given at high doses to elderly patients. Therapeutic drug monitoring of digoxin should then be reinforced.
Medicinal products metabolised by CYP2C19
Esomeprazole inhibits CYP2C19, the major esomeprazole metabolizing enzyme. Thus, when esomeprazole is combined with drugs metabolized by CYP2C19, such as diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, phenytoin etc., the plasma concentrations of these drugs may be increased and a dose reduction could be needed. This should be considered especially when prescribing esomeprazole for on demand therapy.
Diazepam
Concomitant administration of 30 mg esomeprazole resulted in a 45% decrease in clearance of the CYP2C19 substrate diazepam.
Phenytoin
Concomitant administration of 40 mg esomeprazole resulted in a 13% increase in trough plasma levels of phenytoin in epileptic patients. It is recommended to monitor the plasma concentrations of phenytoin at initiation of treatment with esomeprazole and introducer or withdrawn.
Voriconazole
Omeprazole (40 mg once daily) increased voriconazole (a CYP2C19 substrate) C_{max} and AUC by 15% and 41%, respectively.
Cilostazol
Omeprazole as well as esomeprazole act as inhibitors of CYP2C19. Omeprazole, given in doses of 40 mg to healthy subjects in a cross-over study, increased C_{max} and AUC for cilostazol by 18% and 26% respectively, and one of its active metabolites by 29% and 69% respectively.
Cisapride
In healthy volunteers, concomitant administration of 40 mg esomeprazole resulted in a 32% increase in area under the plasma concentration-time curve (AUC) and a 31% prolongation of elimination half-life ($t_{1/2}$) but no significant increase in peak plasma levels of cisapride. The slightly prolonged QTc interval observed after administration of cisapride alone, was not further prolonged when cisapride was given in combination with esomeprazole. (see section *"Special warnings and precautions for use"*).
Warfarin
Concomitant administration of 40 mg esomeprazole to warfarin-treated patients in a clinical trial showed that coagulation time was within the normal range. However, post-marketing, a few isolated cases of elevated INR of clinical significance have been reported during concomitant treatment. Monitoring is recommended when initiating and ending concomitant esomeprazole treatment during treatment with warfarin or other coumarine derivatives.
Clopidogrel
Results from studies in healthy subjects have shown a pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) interaction between clopidogrel (300 mg loading dose/75 mg daily maintenance dose) and esomeprazole (40mg p.o.daily) resulting in decreased exposure to the active metabolite of clopidogrel on an average of 40% and resulting in decreased maximum inhibition of (ADP induced) platelet aggression by an average of 14%.
When clopidogrel was given together with a fixed dose combination of esomeprazole 20mg + ASA 81 mg compared to clopidogrel alone in a study in healthy subjects there was a decreased exposure by almost 40% of the active metabolite of clopidogrel. However, the maximum levels of inhibition of (ADP induced) platelet aggregation in these subjects were the same in the clopidogrel and the clopidogrel + the combined (esomeprazole + ASA) product groups.
Inconsistent data on the clinical implications of a PK/PD interaction of esomeprazole in terms of major cardiovascular events have been reported from both observational and clinical studies. As a precaution concomitant use of clopidogrel should be discouraged.
Investigated medicinal products with no clinically relevant interaction
Amoxicillin and quinidine
Esomeprazole has been shown to have no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of amoxicillin or quinidine.
Naproxen or rofecoxib
Studies evaluating concomitant administration of esomeprazole and either naproxen or rofecoxib did not identify any clinically relevant pharmacokinetic interactions during short – term studies.
Effects of other drugs on the pharmacokinetics of esomeprazole
Medicinal products which inhibit CYP2C19 and/or CYP3A4
Esomeprazole is metabolized by CYP2C19 and CYP3A4. Concomitant administration of esomeprazole and a CYP3A4 inhibitor, clarithromycin (500 mg b.i.d.), resulted in a doubling of the exposure (AUC) to esomeprazole. Concomitant administration of esomeprazole and a combined inhibitor of CYP2C19 and CYP3A4 may result in more than doubling of the esomeprazole exposure. The CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor voriconazole increased esomeprazole AUC, by 280%. A dose adjustment of esomeprazole is not regularly required in either of these situations. However, dose adjustment should be considered in patients with severe hepatic impairment and if long-term treatment is indicated.
Medicinal products which induce CYP2C19 and/or CYP3A4
Drugs known to induce CYP2C19 or CYP3A4 or both (such as rifampicin and St. John's wort) may lead to decreased esomeprazole serum levels by increasing the esomeprazole metabolism.
Parafatis posaconazole
Interaction studies have only been performed in adults.

UNDESIRABLE EFFECTS

Summary of the safety profile
Headache, abdominal pain, diarrhoea and nausea are among those adverse reactions that have been most commonly reported in clinical trials (and also from post-marketing use). In addition, the safety profile is similar for different formulations, treatment indications, age groups and patient populations. No dose-related adverse reactions have been identified.
Tabulated list of adverse reactions
The following adverse drug reactions have been identified or suspected in the clinical trials programme for esomeprazole and post-marketing. None was found to be dose-related. The reactions are classified according to frequency: very common ≥1/10; common ≥1/100 to <1/10; uncommon ≥1/1000 to <1/100; rare ≥1/10,000 to <1/1,000; very rare <1/10,000; not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Frequency	Undesirable Effect
Blood and lymphatic system disorders	Rare	Leukopenia, thrombocytopenia
	Very rare	Agranulocytosis, pancytopenia
Immune system disorders	Rare	Hypersensitivity reactions e.g. fever, angioedema and anaphylactic reaction/shock.
Metabolism and nutrition disorders	Uncommon	Peripheral oedema
	Rare	Hyponatraemia
	Not known	Hypomagnesaemia (see section *"Special warnings and precautions for use"*); severe hypomagnesaemia can correlate with hypocalcaemia. Hypomagnesaemia may also be associated with hypokalaemia.
Psychiatric disorders	Uncommon	Insomnia
	Rare	Agitation, confusion, depression
	Very rare	Aggression, hallucinations
Nervous system disorders	Common	Headache
	Uncommon	Dizziness, paraesthesia, somnolence
	Rare	Taste disturbance
Eye disorders	Rare	Blurred vision
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Vertigo
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rare	Bronchospasm
Gastrointestinal disorders	Common	Abdominal pain, constipation, diarrhoea, flatulence, nausea/vomiting, lundic gland polyps (benign)
	Uncommon	Dry mouth
	Rare	Stomatitis, gastrointestinal candidiasis
	Not known	Microscopic colitis
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Increased liver enzymes
	Rare	Hepatitis with or without jaundice
	Very rare	Hepatic failure, encephalopathy in patients with pre-existing liver disease
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Dermatitis, pruritus, rash, urticaria
	Rare	Alopecia, photosensitivity
	Very rare	Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (TEN)
	Not known	Subacute cutaneous lupus erythematosus (see section *"Special warnings and precautions for use"*).
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Fracture of the hip, wrist or spine (see section *"Special warnings and precautions for use"*).
	Rare	Arthralgia, myalgia
	Very rare	Muscular weakness
Renal and urinary disorders	Very rare	Interstitial nephritis; In some patients renal failure has been reported concomitantly.
Reproductive system and breast disorders	Very rare	Gynaecomastia
General disorders and administration site conditions	Rare	Malaise, increased sweating

OVERDOSE AND TREATMENT

There is very limited experience to date with deliberate overdose. The symptoms described in connection with 200 mg oral esomeprazole are nausea, vomiting and weakness. Single doses of 80 mg esomeprazole were uneventful. No specific antidote is known. Esomeprazole is extensively plasma protein bound and is therefore and readily dialysable. As in any case of overdose, treatment should be symptomatic and general supportive measures should be utilised.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Drugs for acid-related disorders proton pump inhibitor.
ATC Code: A02B CD5
Esomeprazole is the S-isomer of omeprazole and reduces gastric acid secretion through a specific targeted mechanism of action. It is a specific inhibitor of the acid pump in the parietal cell. Both the R- and S-isomer of omeprazole have similar pharmacodynamic effects.
Mechanism of action
Esomeprazole is a weak base and is concentrated and converted to the active form in the highly acidic environment of the secretory canaliculi of the parietal cell, where it inhibits the enzyme H+K+-ATPase - the acid pump and inhibits both basal and stimulated acid secretion.
Pharmacodynamic effects
After oral dosing with esomeprazole 20 mg and 40 mg the onset of effect occurs within one hour. After repeated administration with 20 mg esomeprazole once daily for five days, mean peak acid output after pentagastrin stimulation is decreased 90% when measured 6 - 7 hours after dosing on *day five*.
After five days of oral dosing with 20 mg and 40 mg of esomeprazole, intragastric pH above 4 was maintained for a mean time of 13 hours and 17 hours, respectively over 24 hours in symptomatic GERD patients. The proportion of patients maintaining an intragastric pH above 4 for at least 8, 12 and 16 hours respectively were for esomeprazole 20 mg 76%, 54% and 24%. Corresponding proportions for esomeprazole 40 mg were 97%, 92% and 56%.
Using AUC as a surrogate parameter for plasma concentration, a relationship between inhibition of acid secretion and exposure has been shown.
Healing of reflux esophagitis with esomeprazole 40 mg occurs in approximately 78% of patients after four weeks, and in 93% after eight weeks.
One week treatment with esomeprazole 20 mg b.i.d. and appropriate antibiotics, results in successful eradication of *Helicobacter pylori* in approximately 90% of patients.
After eradication treatment for one week there is no need for subsequent monotherapy with antisecretory drugs for effective ulcer healing and symptom resolution in uncomplicated duodenal ulcers.
In a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study, patients with endoscopically confirmed peptic ulcer bleeding characterized as Forrest Ia, Ib, IIa or IIb (9%, 43%, 38% and 10% respectively) were randomized to receive NEXIUM solution for infusion (n=375) or placebo (n=389). Following endoscopic hemostasis, patients received either 80 mg esomeprazole as an intravenous infusion over 30 minutes followed by a continuous infusion of 8 mg per hour or placebo for 72 hours. After the initial 72 hour period, all patients received open-label 40 mg oral NEXIUM MUPS for 27 days for acid suppression. The occurrence of rebleeding within 3 days was 5.9% in the NEXIUM treated group compared to 10.3% for the placebo group. At 30 days post-treatment, the occurrence of rebleeding in the NEXIUM treated versus the placebo treated group 7.7% vs 13.6%.
During treatment with antisecretory medicinal products serum gastrin increases in response to the decreased acid secretion. Also CgA increases due to decreased gastric acidity. The increased CgA level may interfere with investigations for neuroendocrine tumours. Available published evidence suggests that proton pump inhibitors should be discontinued between 5 days and 2 weeks prior to CgA measurements. This is to allow CgA levels that might be spuriously elevated following PPI treatment to return to reference range.
An increased number of ECL cells possibly related to the increased serum gastrin levels, have been observed in both children and adults during long term treatment with esomeprazole. The findings are considered to be of no clinical significance.
During long-term treatment with antisecretory drugs gastric glandular cysts have been reported to occur at a somewhat increased frequency. These changes are a physiological consequence of pronounced inhibition of acid secretion, are benign and appear to be reversible.
Decreased gastric acidity due to any means including proton pump inhibitors, increases gastric counts of bacteria normally present in the gastrointestinal tract. Treatment with proton pump inhibitors may lead to slightly increased risk of gastrointestinal infections such as *Salmonella* and *Campylobacter* and in hospitalised patients, possibly also *Clostridium difficile*.
Clinical efficacy
In two studies with ranitidine as an active comparator, NEXIUM MUPS showed better effect in healing of gastric ulcers in patients using NSAIDs, including COX-2 selective NSAIDs.
In two studies with piroxicam as comparator, NEXIUM MUPS showed better effect in the prevention of gastric and duodenal ulcers in patients using NSAIDs (aged >60 and/or with previous ulcer), including COX-2 selective NSAIDs.
Paediatric population
In a study in paediatric GERD patients (<1 to 17 years of age) receiving long – term PPI treatment, 61% of the children developed minor degrees of ECL cell hyperplasia with no known clinical significance and no development of atrophic gastritis or carcinoid tumours.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES

Absorption
Esomeprazole is acid labile and is administered orally as enteric-coated granules. *In vivo* conversion to the R-isomer is negligible. Absorption of esomeprazole is rapid, with peak plasma levels occurring approximately 1-2 hours after dose. The absolute bioavailability is 64% after a single dose of 40 mg and increases to 89% after repeated once-daily administration. For 20 mg esomeprazole the corresponding values are 50% and 68%, respectively.
Food intake both delays and decreases the absorption of esomeprazole although this has no significant influence on the effect of esomeprazole on intragastric acidity.
Distribution
The apparent volume of distribution at steady state in healthy subjects is approximately 0.22 L/kg body weight. Esomeprazole is 97% plasma protein bound.
Biotransformation
Esomeprazole is completely metabolised by the cytochrome P450 system (CYP). The major part of the metabolites of esomeprazole is dependent on the polymorphic CYP2C19, responsible for the formation of the hydroxy- and desmethyl metabolites of esomeprazole. The remaining part is dependent on another specific isoform, CYP3A4, responsible for the formation of esomeprazole sulphone, the main metabolite in plasma.
Elimination
The parameters below reflect mainly the pharmacokinetics in individuals with a functional CYP2C19 enzyme, extensive metabolizers.
Total plasma clearance is about 17 L/h after a single dose and about 9 L/h after repeated administration. The plasma elimination half-life is about 1.3 hours after repeated once-daily dosing. Esomeprazole is completely eliminated from plasma between doses with no tendency for accumulation during once-daily administration.
The major metabolites of esomeprazole have no effect on gastric acid secretion. Almost 80% of an oral dose of esomeprazole is excreted as metabolites in the urine, the remainder in the faeces. Less than 1% of the parent drug is found in urine.
Linearity/non-linearity
The pharmacokinetics of esomeprazole has been studied in doses up to 40 mg b.i.d. The area under the plasma concentration-time curve increases with repeated administration of esomeprazole. This increase is dose-dependent and results in a more than dose proportional increase in AUC after repeated administration.
This time - and dose-dependency is due to a decrease of first pass metabolism and systemic clearance probably caused by an inhibition of the CYP2C19 enzyme by esomeprazole and/or its sulphone metabolite.
Special patient populations
Poor metabolizers
Approximately 2.9±1.5% of the population lack a functional CYP2C19 enzyme and are called poor metabolizers. In these individuals the metabolism of esomeprazole is probably mainly catalyzed by CYP3A4. After repeated once-daily administration of 40 mg esomeprazole, the mean area under the plasma concentration-time curve was approximately 100% higher in poor metabolizers than in subjects having a functional CYP2C19 enzyme (extensive metabolisers). Mean peak plasma concentrations were increased by about 60%.
These findings have no implications for the posology of esomeprazole.
Gender
Following a single dose of 40 mg esomeprazole the mean area under the plasma concentration-time curve is approximately 30% higher in females than in males. No gender difference is seen after repeated once-daily administration. These findings have no implications for the posology of esomeprazole.
Hepatic Impairment
The metabolism of esomeprazole in patients with mild to moderate liver dysfunction may be impaired. The metabolism rate is decreased in patients with severe liver dysfunction resulting in a doubling of the area under the plasma concentration-time curve of esomeprazole. Therefore, a maximum of 20 mg should not be exceeded in patients with severe dysfunction. Esomeprazole or its major metabolites do not show any tendency to accumulate with once-daily dosing.
Renal Impairment
No studies have been performed in patients with decreased renal function. Since the kidney is responsible for the excretion of the metabolites of esomeprazole and not for the elimination of the parent compound, the metabolism of esomeprazole is not expected to be changed in patients with impaired renal function.
Elderly
The metabolism of esomeprazole is not significantly changed in elderly subjects (71-80 years of age).
Paediatric population
Adolescents 12-18 years
Following repeated oral administration of 20 mg and 40 mg esomeprazole, the total exposure (AUC) and the time to reach maximum plasma drug concentration (t_{max}) in 12 to18 year-olds was similar to that in adults for both esomeprazole doses.

INSTRUCTIONS FOR USE AND HANDLING, AND DISPOSAL

Administration through syringe and tube
1. Put the tablet into an appropriate syringe and fill the syringe with approximately 25 mL water and approximately 5mL air. For some tubes, dispersion in 50 mL water is needed to prevent the pellets from clogging the tube.
2. Immediately shake the syringe for approximately 2 minutes to disperse the tablet.
3. Hold the syringe with the tip up and check that the tip has not clogged.
4. Attach the syringe to the tube which is appropriate to the administration.
5. Shake the syringe and position it with the tip pointing down. Immediately inject 5-10 mL into the tube. Invert the syringe after injection and shake (the syringe must be held with the tip pointing up to avoid clogging of the tip).
6. Turn the syringe with the tip down and immediately inject another 5-10 mL into the tube. Repeat this procedure until the syringe is empty.
7. Fill the syringe with 25 mL of water and 5 mL of air and repeat step 5 if necessary to wash down any sediment left in the syringe. For some tubes, 50 mL water is needed.

PACK SIZE
NEXIUM MUPS 20 mg: Box of 2 blisters of 7 tablets.
NEXIUM MUPS 40 mg: Box of 2 blisters of 7 tablets.

STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30° C. Store in the original package in order to protect from moisture.

SHELF LIFE

24 months since manufacturing date.

SPECIFICATION: Manufacturer's

MANUFACTURER

AstraZeneca AB,
Gartunvagen, Sodertalje, 152 57, Sweden

DATE OF REVISION OF TEXT

03/11/2023
Doc ID-002258636 V22.0

© AstraZeneca 2020

NEXIUM and MUPS are trademarks of the AstraZeneca group of companies.

AstraZeneca