|  |  |
| --- | --- |
| Esoméprazole | **PHARMACOCINÉTIQUE** |

*Distribution :*

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre chez le sujet sain est d'environ 0,22 l/kg. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

*Métabolisme et élimination :*

L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'ésoméprazole. La partie restante est dépendante d'une autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel ou qui sont dits « métaboliseurs rapides ».

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour. L'exposition totale (ASC) augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation dose-aire sous la courbe (ASC) non linéaire après administrations répétées. Cet effet temps-dépendant et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement causée par inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone.

L'ésoméprazole est éliminé totalement du plasma entre deux administrations sans tendance à l'accumulation lors d'une prise par jour.

Après administrations répétées de doses de 40 mg par voie intraveineuse, le pic moyen de concentration plasmatique est d'environ 13,6 µmol/l. Le pic moyen de concentration plasmatique après administration de doses identiques par voie orale est d'environ 4,6 µmol/l. Une augmentation moindre (d'environ 30 %) de l'exposition totale peut être observée après une administration par voie intraveineuse en comparaison à une administration par voie orale.

Après une administration intraveineuse d'ésoméprazole (40 mg, 80 mg ou 120 mg) sous forme d'une perfusion de 30 minutes suivie d'une perfusion continue (4 mg/h ou 8 mg/h) pendant 23,5 heures, il existe une augmentation de l'exposition totale proportionnelle à la dose administrée.

Les principaux métabolites de l'ésoméprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion gastrique acide. Environ 80 % d'une dose d'ésoméprazole administré par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant retrouvé dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère est retrouvé dans les urines.

*Populations spécifiques :*

Environ 2,9 % ± 1,5 de la population sont déficients en enzyme CYP2C19 fonctionnel et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement catalysé principalement par le CYP3A4. Après administrations répétées d'une prise orale de 40 mg d'ésoméprazole par jour, l'exposition totale moyenne est environ 100 % plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel (métaboliseurs rapides). Le pic plasmatique moyen est augmenté d'environ 60 %.

Des différences similaires ont été observées lors d'administration intraveineuse d'ésoméprazole. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez le sujet âgé (71-80 ans).

Après administration orale d'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale moyenne est d'environ 30 % supérieure chez la femme comparativement à l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Des différences similaires ont été observées lors d'administration intraveineuse d'ésoméprazole. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Le métabolisme de l'ésoméprazole des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux de métabolisation est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, résultant en un doublement de l'exposition totale de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients atteints de RGO ayant une insuffisance hépatique sévère.

Pour les patients avec un ulcère hémorragique ayant une insuffisance hépatique sévère, après un bolus initial de 80 mg, une dose maximale de 4 mg/h en perfusion intraveineuse continue administrée pendant 71,5 heures peut être suffisante.

L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas modifié chez les patients avec insuffisance rénale.

*Population pédiatrique :*

Dans une étude multinationale randomisée en ouvert de doses répétées, l'ésoméprazole a été administré en injection de 3 minutes, une fois par jour pendant 4 jours. Cette étude a inclus un total de 59 patients pédiatriques âgés de 0 à 18 ans, parmi lesquels 50 patients (7 enfants âgés de 1 à 5 ans) ont terminé l'étude afin d'évaluer la pharmacocinétique de l'ésoméprazole.

Le tableau ci-dessous décrit l'exposition systémique à l'ésoméprazole après une administration intraveineuse de 3 minutes chez les patients pédiatriques et chez les sujets adultes sains.

Les valeurs de ce tableau sont les moyennes géométriques (valeurs extrêmes).

La dose de 20 mg pour un adulte a été administrée sous forme de perfusion de 30 minutes.

La Css, max a été mesurée 5 minutes après administration dans tous les groupes pédiatriques et 7 minutes après administration chez les adultes à la dose de 40 mg et après l'arrêt de la perfusion chez les adultes à la dose de 20 mg.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Âge | Dose | AUC (µmol\*\*h/l) | Css, max (µmol/l) |
| 0-1 mois\*\* | 0,5 mg/kg (n=6) | 7,5 (4,5-20,5) | 3,7 (2,7-5,8) |
| 1-11 mois\*\* | 1,0 mg/kg (n=6) | 10,5 (4,5-22,2) | 8,7 (4,5-14,0) |
| 1-5 ans | 10 mg (n=7) | 7,9 (2,9-16,6) | 9,4 (4,4-17,2) |
| 6-11 ans | 10 mg (n=8) | 6,9 (3,5-10,9) | 5,6 (3,1-13,2) |
| 20 mg (n=8) 20 mg (n=6)\*\*\* | 14,4 (7,2-42,3) 10,1 (7,2-13,7) | 8,8 (3,4-29,4) 8,1(3,4-29,4) |
| 12-17 ans | 20 mg (n=6) | 8,1 (4,7-15,9) | 7,1 (4,8-9,0) |
| 40 mg (n=8) | 17,6 (13,1-19,8) | 10,5 (7,8-14,2) |
| Adulte | 20 mg (n=22) | 5,1 (1,5-11,8) | 3,9 (1,5-6,7) |
| 40 mg (n=41) | 12,6 (4,8-21,7) | 8,5 (5,4-17,9) |

\*\*  Un patient dans le groupe d'âge de 0 à 1 mois était défini comme un patient avec un âge corrigé >= 32 semaines complètes et < 44 semaines complètes, où l'âge corrigé était la somme de l'âge gestationnel et de l'âge après la naissance et était exprimé en semaines complètes. Un patient dans le groupe d'âge de 1 à 11 mois avait un âge corrigé >= 44 semaines complètes.

\*\*\*  Deux patients ont été exclus : un probable métaboliseur lent du CYP2C19 et un patient ayant pris un traitement concomitant avec un inhibiteur du CYP3A4.

Les modèles prédictifs indiquent que la Css, max après administration intraveineuse d'ésoméprazole en perfusions de 10 minutes, 20 minutes et 30 minutes sera réduite en moyenne d'environ 37 % à 49 %, 54 % à 66 % et 61 % à 72 %, respectivement, dans toutes les tranches d'âges et groupes de dose par rapport à la dose administrée par injection d'une durée de 3 minutes.