|  |  |
| --- | --- |
| PARACETAMOL INJ | **PHARMACOCINÉTIQUE** [(début page)](#pub) |

***Adultes :***

*Absorption :*

La pharmacocinétique du paracétamol est linéaire jusqu'à 2 g en dose unique et après administration répétée sur 24 heures.

La biodisponibilité du paracétamol après perfusion de 500 mg et 1 g de paracétamol est similaire à celle observée après perfusion de 1 g et 2 g de propacétamol (contenant 500 mg et 1 g de paracétamol, respectivement).

La concentration plasmatique maximale (Cmax) de paracétamol observée à la fin des 15 minutes de perfusion intraveineuse de 500 mg et 1 g de paracétamol est de l'ordre de 15 µg/ml et 30 µg/ml, respectivement.

*Distribution :*

Le volume de distribution du paracétamol est approximativement de 1 l/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Après perfusion de 1 g de paracétamol, des concentrations significatives de paracétamol (de l'ordre de 1,5 µg/ml) ont été retrouvées dans le liquide céphalorachidien dès la 20e minute après la perfusion.

*Métabolisme :*

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie selon 2 voies hépatiques majeures : la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est transformée par le cytochrome P450 en un intermédiaire réactif (le N-acétylbenzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

*Élimination :*

L'élimination des métabolites du paracétamol est essentiellement urinaire. 90 % de la dose administrée est excrétée dans les urines en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie plasmatique est de 2,7 heures et la clairance corporelle totale est d'environ 18 l/h.

***Nouveau-nés, nourrissons et enfants :***

Les paramètres pharmacocinétiques du paracétamol observés chez le nourrisson et l'enfant sont similaires à ceux obtenus chez l'adulte, à l'exception de la demi-vie plasmatique qui est légèrement plus courte (1,5 à 2 heures). Chez le nouveau-né, la demi-vie plasmatique est plus longue que chez le nourrisson, à savoir environ 3,5 heures. Le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 10 ans éliminent significativement moins de dérivés glycuroconjugués et plus de dérivés sulfoconjugués que l'adulte.

Tableau : Les valeurs pharmacocinétiques en fonction de l'âge (clairance standardisée\* CLstd/Forale [l.h-1 70 kg-1]) sont présentées ci-dessous.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Âge | Poids (kg) | CLstd/Forale (l.h-1 70 kg-1) |
| 40 semaines d'aménorrhée | 3,3 | 5,9 |
| 3 mois | 6 | 8,8 |
| 6 mois | 7,5 | 11,1 |
| 1 an | 10 | 13,6 |
| 2 ans | 12 | 15,6 |
| 5 ans | 20 | 16,3 |
| 8 ans | 25 | 16,3 |

\*  CLstd est l'estimation de la CL pour la population.

***Populations particulières :***

*Insuffisant rénal :*

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 10 à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol est légèrement retardée, la demi-vie d'élimination variant de 2 à 5,3 heures. La vitesse d'élimination des dérivés glycuro et sulfoconjugués est 3 fois plus lente chez l'insuffisant rénal sévère que chez le sujet sain.

En conséquence, il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre deux administrations chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine <= 30 ml/min) : cf Posologie et Mode d'administration.

*Sujet âgé :*

La pharmacocinétique et le métabolisme du paracétamol ne sont pas modifiés chez le sujet âgé. Aucun ajustement de dose n'est requis dans cette population.