|  |  |
| --- | --- |
| PARACETAMOL  | **PHARMACOCINÉTIQUE** |

**ADULTES**

**Absorption**

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

La biodisponibilité du paracétamol après perfusion de 500 mg et 1 g de PARACETAMOL 10 mg/ml 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 PARACETAMOL 10 mg/ml 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 céphalo-rachidien dès la 20ème 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 P 450 en un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone 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.

**Elimination**

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-NES, 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.**

| Age | 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 PARTICULIERES**

*Insuffisant rénal*

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10-30 ml/min), l'élimination du paracétamol est légèrement retardée, la demi-vie d'élimination variant de 2 à 5,3 h. 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) ( [voir rubrique Posologie et mode d'administration](file:///C%3A%5CProgram%20Files%5CVidal%20Expert%5Cdata%5Cmono%5Ccom%5Cvidal%5Cdata%5Cmono%5CR0216186.htm#Rcp_4_2_PosoAdmin_1) ).

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.