

## FICHA TÉCNICA CALMAGRIP COMPRIMIDOS

---

### 1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

CALMAGRIP COMPRIMIDOS

### 2 COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Por comprimido:

Paracetamol (D.O.E.) .....	350 mg
Cafeína.....	25 mg
Acido Ascórbico (D.O.E.) (Vitamina C).....	25 mg
Clorfenamina (D.O.E) (maleato) .....	4 mg

Ver los excipientes en apartado 6.1.

### 3 FORMA FARMACÉUTICA.

Comprimidos

### 4 DATOS CLÍNICOS.

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas.

Alivio sintomático de los procesos catarrales y gripales que cursan con fiebre, dolor leve o moderado (como dolor de cabeza), lagrimeo y estornudos.

#### 4.2 Posología y forma de administración.

VIA ORAL

Adultos y niños mayores de 12 años: Se tomará un comprimido cada 4-6 horas. No se excederá de más de más de 6 comprimidos en 24 horas.

**Ancianos:** las personas ancianas pueden necesitar dosis menores por ser más sensibles a sus efectos adversos.

**Pacientes con insuficiencia renal o hepática:** Ver epígrafes de contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo.

Usar siempre la dosis menor efectiva.

Los comprimidos deben ingerirse con la ayuda de líquido, preferiblemente agua.



La administración de este preparado está supeditada a la aparición de los síntomas. A medida que éstos desaparezcan debe suspenderse esta medicación.

#### 4.3 **Contraindicaciones.**

- No administrar en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- No administrar en pacientes con enfermedades hepáticas ( con insuficiencia hepática o sin ella) ó hepatitis viral ( aumenta el riesgo de hepatotoxicidad).

#### 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo.**

- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o en disfunción renal grave ( en este ultimo caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas – cerveza, vino, licor al día) puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2g/día de paracetamol.
- Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetil salicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestarán en menos del 5% de los ensayados.
- Se recomienda precaución en pacientes con historial de cálculo o gota.
- En los pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea o pacientes con síndromes ansiosos, se debe reducir la dosis de cafeína a 100 mg / día, por lo que el límite diario es de 4 comprimidos y bajo control médico.
- Se recomienda precaución en los pacientes diabéticos ya que la cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.
- Los pacientes sensibles a otras xantinas (Aminofilina, Teofilina...) también pueden ser sensibles a la cafeína por lo que no deberían tomar este medicamento.
- Se recomienda precaución en los pacientes con úlcera péptica porque su situación se puede agravar.
- Los pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a otros.
- Puede producir sedación. Debido al riesgo de depresión del SNC se debe advertir al paciente que evite el consumo de bebidas alcohólicas o ingestión de depresores del SNC (barbitúricos o tranquilizantes) conjuntamente con este medicamento.
- Se recomienda precaución en pacientes con ataques agudos de asma.
- Se debe administrar con precaución en caso de hipertensión, enfermedades cardiovasculares graves, hipertrofia prostática, obstrucción del cuello vesical o retención urinaria, glaucoma, hipertirodismo.
- Si la fiebre se mantiene durante más de 3 días o los síntomas empeoran o no mejoran al cabo de 5 días, o aparecen otros síntomas, se debe evaluar la situación clínica.

### Uso en deportistas

- Este medicamento contiene cafeína, que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

### Uso en ancianos

- Por el contenido en maleato de clorfenamina es más probable que se produzcan efectos anticolinérgicos y estimulantes del SNC en estos pacientes y existe peligro de precipitarse un glaucoma no diagnosticado.

### Uso en niños

- No utilizar en menores de 12 años.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

La hepatotoxicidad potencial del paracetamol puede verse incrementada por la administración de grandes dosis o de dosis prolongadas de una serie de sustancias, por inducción de los enzimas microsomales hepáticos. Estos agentes también pueden provocar una **DISMINUCIÓN EN LOS EFECTOS TERAPÉUTICOS DEL PARACETAMOL**. Dichas sustancias son: **barbitúricos, carbamazepina, hidantoínas, isoniazida, rifampicina y sulfinpirazona**.

El paracetamol puede aumentar la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

El paracetamol interacciona con:

Sustancia	Descripción del efecto
Alcohol etílico	Se ha producido hepatotoxicidad en alcohólicos crónicos con diferentes dosis (moderadas y excesivas) de PARACETAMOL, por AUMENTO DE SUS EFECTOS.
Anticoagulantes orales derivados de la cumarina o de la indandiona	Administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2g/día con este tipo de productos, puede provocar UN INCREMENTO DEL EFECTO ANTICOAGULANTE, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación.
Anticolinérgicos	EL COMIENZO DE LA ACCION DEL PARACETAMOL puede verse RETRASADO O LIGERAMENTE DISMINUIDO, aunque el efecto farmacológico no se ve afectado de forma significativa por la interacción con anticolinérgicos
B-Bloqueantes,	El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de

Propranolol	la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede <b>POTENCIAR LA ACCION DEL PARACETAMOL</b> .
Carbón activo	<b>REDUCE LA ABSORCIÓN DEL PARACETAMOL</b> cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.
Contraceptivos orales	Incrementa la glucuronidación, aumentando así el aclaramiento plasmático y disminuyendo la semivida del paracetamol. Por lo tanto, <b>REDUCE LOS EFECTOS DEL PARACETAMOL</b> .
Diuréticos del asa	<b>LOS EFECTOS DE LOS DIURETICOS PUEDEN VERSE REDUCIDOS</b> , ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal del prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
Domperidona, Metoclopramida	Metoclopramida y domperidona aceleran la absorción del paracetamol.
Lamotrigina	El paracetamol <b>PUEDA REDUCIR LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE LAMOTRIGINA</b> , produciendo una disminución del efecto terapéutico.
Probenecid	Puede <b>INCREMENTAR LIGERAMENTE LA EFICACIA TERAPEUTICA DEL PARACETAMOL</b> .
Resinas de intercambio iónico (colestiramina)	Disminución en la absorción del paracetamol con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
Zidovudina	Puede provocar la <b>DISMINUCION DE LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LA ZIDOVUDINA</b> por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia.

La Vitamina C en dosis altas, puede modificar la acción de ciertos medicamentos, como antidepresores, anticoagulantes, dosis altas de salicilatos, sulfamidas, trimetoprim/sulfametoxazol o anticonceptivos hormonales.

#### Interacciones de la cafeína con otros medicamentos:

- Se debe advertir a los pacientes alcohólicos en tratamiento de recuperación con disulfiram, que eviten el uso de cafeína para evitar así la posibilidad de que el síndrome de abstinencia alcohólica se complique por excitación cardiovascular y cerebral inducidas por la cafeína.
- El uso concomitante de cafeína y barbitúricos puede antagonizar los efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.
- El uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC y a otros efectos tóxicos aditivos.
- El uso simultáneo de cafeína con mexiletina puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50% y puede aumentar las reacciones adversas de la cafeína.
- La ingesta simultánea de este medicamento con bebidas que contienen cafeína, otros medicamentos que contienen cafeína o medicamentos que producen

estimulación del SNC, puede ocasionar excesiva estimulación del SNC con nerviosismo, irritabilidad o insomnio.

- La cafeína antagoniza los efectos sedantes de algunas sustancias como los antihistamínicos. Actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de, por ejemplo, simpaticomiméticos, tiroxina, etc. Con sustancias que tienen un amplio espectro de acción (por ejemplo, las benzodiazepinas) las interacciones pueden variar según la sustancia y ser imprevisibles. La degradación de la cafeína en el hígado es ralentizada por los anticonceptivos orales, la cimetidina y el disulfiram, mientras que es acelerada por el tabaco.
- La cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.
- El uso simultáneo de inhibidores girasa, sustancias tipo ácido quinoleínico, puede retrasar la eliminación de la cafeína y su metabolito paraxantina.
- El uso simultáneo con cafeína aumenta la excreción urinaria de litio, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.

Interacciones del maleato de clorfenamina con otros medicamentos:

- El uso simultáneo con medicamentos que producen depresión sobre el SNC puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC de estos medicamentos o de la clorfenamina.
- Antidepresivos tricíclicos: el uso simultáneo con los antihistamínicos puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC de los antidepresivos tricíclicos o de los antihistamínicos contenidos en estas asociaciones.
- Maprotilina: el uso simultáneo pueden potenciar los efectos depresores sobre el SNC bien de la maprotilina bien de los antihistamínicos, así como los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos o de estos medicamentos; también pueden potenciarse los efectos cardiovasculares de la fenilefrina.
- Inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), incluyendo la furazolidona, pargilina y procarbazona. El uso simultáneo con los antihistamínicos puede prolongar e intensificar los efectos antimuscarínicos y depresores del SNC de los antihistamínicos.
- Anticolinérgicos: pueden potenciarse los efectos anticolinérgicos.
- Alcohol: el uso simultáneo puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC del alcohol o de los antihistamínicos.

### **Interacciones con pruebas de diagnóstico**

El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes analíticas:

Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa, cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

Clorfenamina puede interferir con las pruebas cutáneas que utilizan alérgenos. Se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas.

La cafeína puede invertir los efectos del dipiridamol sobre el flujo sanguíneo miocárdico, por lo que interfieren en los resultados de dicha prueba. Se recomienda interrumpir la ingesta de cafeína de 8 a 12 horas antes de la prueba.

La cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.

Si está utilizando este medicamento, debido al ácido ascórbico, las pruebas de glucosa en orina, incluyendo las pruebas por tiras reactivas pueden dar resultados erróneos, lo que deberá ser tenido en cuenta para los pacientes diabéticos.

## 4.6 Embarazo y lactancia

### **Embarazo:**

No se han descrito problemas en humanos con paracetamol. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que recomiendo no administrar paracetamol salvo en caso de necesidad (categoría B de la FDA).

La cafeína atraviesa la placenta y alcanza concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, pudiendo producir arritmias fetales por uso excesivo.

En condiciones normales no necesitan administrarse en el embarazo dosis superiores a los 100 mg al día de Vitamina C y, en cualquier caso, siempre por indicación médica.

Aunque no hay evidencia de efectos perjudiciales, la seguridad fetal de las dosis altas de Vitamina C no ha sido establecida.

### **Lactancia:**

No se han descrito problemas en humanos con paracetamol. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de paracetamol de 10 a 15 micromoles/ml ( de 66,2 a 99,3 micromoles /l) al cabo de 1 o 2 horas de la ingestión, por parte de la madre,

de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas.

Dado que en la leche materna, se excretan pequeñas cantidades de antihistamínicos como el maleato de clorfenamina, no se recomienda su utilización por mujeres en periodo de lactancia, debido al riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos como excitación no habitual.

La cafeína se excreta a la leche en cantidades muy pequeñas. Aunque la concentración de cafeína en leche materna es un 1% de la concentración plasmática materna, la cafeína puede acumularse en el lactante, por lo que debe evitarse en lo posible su ingesta.

El ácido ascórbico se excreta a la leche materna. No se han descrito problemas en humanos con la ingesta de las necesidades normales.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

Se evitará realizar actividades que requieran gran atención, como conducir automóviles o manejar maquinaria que pueda ser peligrosa, ya que puede producir somnolencia.

#### **4.8 Reacciones adversas**

- Por contener paracetamol, raramente pueden aparecer efectos renales adversos, dermatitis alérgica, hepatotoxicidad (ictericia), agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, piuria estéril (orina turbia) e hipoglucemia.
- Debido a la clorfenamina, con incidencia frecuente, en pacientes sensibles se puede presentar somnolencia, sedación, espesamiento de la mucosidad. Raramente pueden aparecer erupciones cutáneas, aumento de la sensibilidad de la piel al sol, aumento de la sudoración y pérdida de apetito, náuseas, vómitos, molestias epigástricas, diarrea, estreñimiento, discrasia sanguíneas, visión borrosa o cualquier cambio en la visión, confusión, micción dificultosa o dolorosa, mareos, sequedad de boca, nariz o garganta, latidos cardíacos rápidos.
- También, con incidencia rara puede aparecer una reacción paradójica (pesadillas, excitación, nerviosismo, insomnio, irritabilidad) más probable en niños y pacientes de edad avanzada, en éstos pacientes además es más probable que se produzca confusión, dificultad o dolor durante la micción, somnolencia, mareos, sequedad de boca, nariz y garganta.
- Debido a la presencia de cafeína en el preparado pueden aparecer reacciones adversas debidas a la estimulación del SNC con síntomas como nerviosismo, desasosiego o irritación gastrointestinal leve. Estos efectos adversos dependen de la sensibilidad a la cafeína y de la dosis diaria. Los individuos vegetativamente lábiles pueden reaccionar incluso a dosis bajas de cafeína con insomnio, inquietud, taquicardia y posiblemente molestias gastrointestinales.

- En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia.

#### 4.9 Sobredosificación

La sintomatología por sobredosis con paracetamol incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos puedan causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de paracetamol se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

FASE I (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia;

FASE II (12-48 horas): mejoría clínica, comienzan a elevarse los niveles de AST, ATL, bilirrubina y protrombina

FASE III (72-96 HORAS): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST

FASE IV (7-8 DÍAS): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad: La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 microgramos/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Este comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son inferiores a 120 microgramos /ml o menores de 30 microgramos/ml a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4g/ día pueden dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

Tratamiento: en todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por paracetamol: la N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/Kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/Kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5) administrados por vía **I.V.** durante un periodo de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

## I) Adultos

- Dosis de ataque:

150 mg/Kg (equivalentes a 0,75 ml/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH:6,5) lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 50%, durante 15 minutos.

- Dosis de mantenimiento:

- a) Inicialmente se administrarán 50 mg/Kg (equivalentes a 0,25 ml/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5) en 500 ml. de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.
- b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/Kg (equivalentes a 0,50 ml/Kg de solución acuosa al 20% de N-Acetilcisteína; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

## II) Niños

El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.

La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.

La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestre niveles hemáticos de paracetamol inferiores a 200 microgramos/ml.

Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía IV: excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión.

Por **vía oral**, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

- una dosis inicial de 140mg/Kg de peso corporal

- 17 dosis de 70 mg/Kg de peso corporal, una cada 4 horas.

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido con agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

Los síntomas que aparecen en caso de sobredosificación de cafeína son a consecuencia de una excesiva estimulación del SNC (insomnio, inquietud, vómitos, convulsiones y síntomas de excitación) y de irritación gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal).

El tratamiento de la sobredosis aguda de cafeína es principalmente sintomático y de mantenimiento.

Los síntomas de sobredosis por clorfenamina descritos son: efectos colinérgicos (torpeza o inestabilidad, somnolencia intensa, sequedad intensa de boca, nariz o garganta, sofoco o enrojecimiento de la cara, sensación de falta de aire o respiración dificultuosa); depresión del SNC (somnolencia intensa); estimulación del SNC (alucinaciones, crisis convulsivas, problemas para dormir); hipotensión (sensación de desmayo).

El tratamiento de la sobredosis de clorfenamina es sintomático y de mantenimiento.

En pacientes con una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, dosis elevadas de ácido ascórbico pueden producir anemia hemolítica. Pacientes con anemia drepanocítica, dosis elevadas de ácido ascórbico pueden precipitar la crisis.

Dosis elevadas de ácido ascórbico pueden aumentar la absorción de hierro, hay que tenerlo en cuenta en pacientes con hemocromatosis, anemia sideroblástica y talasemia.

En situaciones de hiperoxaluria u oxalosis o antecedentes de cálculos renales existe un riesgo de precipitación de cálculos de oxalato en las vías urinarias después de tomar dosis elevadas de ácido ascórbico.

La ingesta de grandes cantidades de ácido ascórbico durante el embarazo puede dar lugar a un aumento de las necesidades y escorbuto en el neonato.

Las dosis superiores a 1 g de ácido ascórbico por día pueden producir diarrea, calambres abdominales, asimismo existe el riesgo de precipitar ataques de gota en individuos predispuestos.

Las dosis muy elevadas de ácido ascórbico pueden interferir con las determinaciones de glucosa y las pruebas de detección de sangre oculta en las heces.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

El paracetamol es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El paracetamol puede



actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central y en menor grado bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. La acción periférica puede deberse también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan las nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

Probablemente, el paracetamol produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente este relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

La clorfenamina es una sustancia que antagoniza los efectos H1 de la histamina por inhibir competitivamente por dichos receptores. La clorfenamina pertenece al grupo de las alquilaminas.

La vitamina C o ácido L-ascórbico es un azúcar ácido que se sintetiza a partir de la glucosa. El ácido ascórbico desempeña un importante papel en muchas reacciones en las que interviene la incorporación del oxígeno desde el oxígeno molecular al sustrato.

Interviene en la síntesis de colágeno, por lo que la deficiencia de vitamina C (ácido ascórbico) provoca graves alteraciones del colágeno de la piel, de los huesos, del conjuntivo vascular y dientes.

El ácido ascórbico es utilizado en el tratamiento y prevención de deficiencias de ácido ascórbico.

La cafeína es básicamente un antagonista de los receptores de la adenosina, reduciendo por ello el efecto inhibitor de la adenosina en el SNC.

La cafeína mitiga los síntomas de cansancio y favorece la motivación psíquica y la capacidad mental. Los efectos directos de la cafeína se deben a un aumento de la tonicidad y de la resistencia de los vasos sanguíneos cerebrales y una disminución de la presión de líquido cefalorraquídeo que, en determinados tipos de cefaleas puede contribuir a aliviar el dolor.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Calmagrip tiene una absorción, metabolismo y eliminación dependiente de sus principios activos.

El maleato de clorfenamina se absorbe lentamente desde el tracto gastrointestinal, las concentraciones plasmáticas máximas aparecen a las 2 a 6 horas después de la administración oral. La clorfenamina parece que sufre un considerable metabolismo de primer paso.

El paracetamol por vía oral tiene una biodisponibilidad del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5 - 2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

El ácido ascórbico se absorbe en el tubo digestivo por un mecanismo de transporte Na-dependiente; hasta cantidades de 180 mg (como los que suele haber en la dieta), la absorción es del 80-90% en no fumadores y del 60-80% en fumadores, pero con una ingesta de 1-12 g la absorción desciende al 50 y hasta el 16%.

Con niveles plasmáticos normales de 0,8-0,9 mg/dl el ácido ascórbico filtrado por el riñón es absorbido en el túbulo; por encima de este umbral, el ácido ascórbico se elimina como tal o en forma de metabolitos: cuanto mayor sea la dosis, mayor será la proporción excretada como ácido ascórbico.

También se elimina por heces la fracción de dosis no absorbida.

La cafeína se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima tras la administración oral en adultos es de 50 a 75 minutos y la vida media en adultos es de 3 a 7 horas (presenta una marcada variación inter e intraindividual). La biodisponibilidad de la cafeína administrada por vía oral es prácticamente total. La sustancia se distribuye a todos los compartimentos, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, pasando también a la leche. La unión a proteínas plasmáticas es de un 25-36%.

Se desmetila y oxida parcialmente en el hígado y se elimina a través de los riñones como ácido metilúrico o como monometilxantinas en un 86%, la cafeína inalterada también se excreta en la orina en no más de un 2%.

### c) **Datos preclínicos sobre seguridad**

- **Fertilidad:** los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

## **6 DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes.**

Hidropropilcelulosa  
Celulosa microcristalino  
Estereato de magnesio

**6.2 Incompatibilidades farmacéuticas.**

No se han descrito.

**6.3 Período de validez.**

Calmagrip es estable durante tres años, siempre y cuando el producto se conserve en su envase original.

**6.4 Precauciones especiales de conservación.**

Conservar por debajo de 25°.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase.**

Envase con 20 comprimidos.  
Blister formado por Al / PVC - PVDC

**6.6 Instrucciones de uso/manipulación.**

Tomar los comprimidos con un vaso de agua.  
Se recomienda extraer los comprimidos del blister inmediatamente antes de su administración.

**7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

PHARMEX ADVANCED LABORATORIES, S.L.  
Ctra. A-431 Km.19  
(Almodóvar del Río)- 14720- España

**8 NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

40.491

**9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN**

25 de febrero de 1.965

**10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

