

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Calmagrip Forte polvo para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido:

Paracetamol 650 mg
Cafeína..... 25 mg
Clorfenamina maleato 4 mg

Excipiente(s) con efecto conocido

sacarosa3.873 mg
Sodio (aportados por sacarina sódica y ciclamato de sodio)....18,8 mg

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.
Polvo de color blanco amarillento, de sabor a naranja.

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 para adultos y adolescentes mayores de 14 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 14 años: Se tomará el contenido de un sobre cada 6-8 horas. No se excederá de más de 3 g en 24 horas.

Pacientes de edad avanzada: las personas ancianas pueden necesitar dosis menores por ser más sensibles a sus efectos adversos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática: Ver sección 4.3 y 4.4 contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo, respectivamente. Usar siempre la dosis menor efectiva.

Niños y adolescentes menores de 14 años: No se debe administrar este medicamento ya que no se ajusta la dosis de paracetamol para esta población.

Forma de administración

Este medicamento se administrará por vía oral

El contenido del sobre se toma disuelto en medio vaso de agua.

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

Si la fiebre se mantiene durante más de 3 días o los síntomas empeoran o si persisten después de 5 días, o si aparecen otros síntomas, se debe evaluar la situación clínica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a paracetamol, cafeína, clorfenamina maleato o alguno de los excipientes de este medicamento.
- No administrar en pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) ó hepatitis viral (aumenta el riesgo de hepatotoxicidad).
- Niños menores de 14 años.
- No administrar a pacientes diagnosticados de ansiedad (agorafobia, ataques de pánico).
- Enfermedades cardíacas graves.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Debe evitarse el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol. En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza.
- El paracetamol debe administrarse con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave (en este último 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 2 g/día de paracetamol.
- Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados.
- Este medicamento 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, IMAO) conjuntamente con este medicamento. (Ver epígrafe 4.5)
- Se recomienda precaución en pacientes con ataques agudos de asma.
- Los pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a otros.
- Se debe administrar con precaución en caso de hipertensión, enfermedades cardiovasculares graves, obstrucción del cuello vesical o retención urinaria, hipertrofia prostática, glaucoma, hipertirodismo.

- Por el contenido en maleato de clorfenamina es más probable que se produzcan efectos anticolinérgicos y estimulantes del SNC en pacientes mayores de 65 y existe peligro de precipitarse un glaucoma no diagnosticado.
- En niños y pacientes de edad avanzada sometidos a tratamiento con antihistamínicos puede producirse una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad.
- Los pacientes de edad avanzada, pueden ser más susceptibles a los efectos anticolinérgicos que producen los antihistamínicos, como son: mareo, sedación, confusión, hipotensión, sequedad de boca.
- 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 sobres 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 con hipertensión o insomnio, tomarán este medicamento con precaución ya que la cafeína puede potenciar estas patologías.
- 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.
- Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos

Paracetamol:

El paracetamol es metabolizado intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (**rifampicina**, determinados **anticonvulsivantes**, etc) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- Anticoagulantes orales (**acenocumarol**, **warfarina**): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se

considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- Anticolinérgicos (**glicopirronio, propanetelina**): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos:** disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- Anticonvulsivantes (**fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona**): disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Carbón activado:** disminuye la absorción del paracetamol cuando se administra rápidamente tras una sobredosis.
- **Cloranfenicol:** potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Diuréticos del asa:** aunque el paracetamol puede reducir la excreción urinaria de prostaglandinas, los datos clínicos indican que no afecta a la diuresis o natriuresis provocada por la furosemida.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid:** incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Propranolol:** aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Resinas de intercambio iónico (**colestiramina**): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- **Rifampicina:** aumento del aclaramiento de paracetamol y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Zidovudina:** aunque se ha descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos).
- Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Cafeína:

- La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por los **anticonceptivos orales**.
- El uso simultáneo con **antiinfecciosos de tipo quinolonas** (por ejemplo: ácido oxolínico, ciprofloxacino, etc.) puede retrasar la eliminación de la cafeína y de su metabolito paraxantina.
- El uso concomitante de cafeína y **barbitúricos** puede antagonizar los efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.
- 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, provocando nerviosismo, irritabilidad o insomnio.
- El uso simultáneo de **broncodilatadores adrenérgicos** con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC, produciendo efectos como: incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral.
- La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por la **cimetidina**.
- El **disulfiram** inhibe el metabolismo de la cafeína. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes alcohólicos que deben evitar la utilización de cafeína para evitar la aparición de excitación cardiovascular o cerebral.
- La **eritromicina** puede disminuir el aclaramiento de la cafeína.
- El tratamiento concomitante con el antiepiléptico **fenitoína** aumenta la eliminación de cafeína, pudiendo disminuir su efecto por lo que no evitaría la somnolencia producida por el dimenhidrato.
- La cafeína disminuye la absorción de **hierro**, por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas.
- El uso simultáneo con inhibidores de la monoamino-oxidasa (**IMAO**), incluyendo **furazolidona, linezolida, procarbazona y selegilina**, puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.
- El uso simultáneo con **litio** aumenta la excreción urinaria de éste, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.
- La **mexiletina** puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50%, así como aumentar las reacciones adversas de la cafeína por acumulación de la misma.
- La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de, por ejemplo, **simpaticomiméticos, tiroxina**, etc.
- La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es acelerada por el **tabaco**.
- La cafeína reduce la excreción de **teofilina** e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.

Clorfenamina maleato :

- El uso simultáneo con **alcohol** o medicamentos que producen depresión sobre el SNC (como por ejemplo, **antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, anestésicos**) puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC de estos medicamentos o de la clorfenamina.
- **Antidepresivos tricíclicos y maprotilina:** el uso simultáneo con clorfenamina puede potenciar los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos o de este medicamento.
- Inhibidores de la monoamino-oxidasa (**IMAO**), incluyendo la **furazolidona, pargilina y procarbazona**. El uso simultáneo con los antihistamínicos puede prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del SNC de los antihistamínicos.
- **Anticolinérgicos:** Su uso concomitante con clorfenamina puede potenciar los efectos anticolinérgicos.

Interacciones con pruebas de diagnóstico

Paracetamol:

El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones 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:

La clorfenamina puede interferir con las pruebas cutáneas que utilizan alérgenos. Se recomienda suspender la medicación al menos 4 días antes de comenzar las pruebas.

Cafeína:

- Puede alterar los resultados de la prueba de esfuerzo miocárdico que emplea dipiridamol, por lo que se recomienda interrumpir la ingesta de cafeína 24 horas antes de la prueba.
- Puede elevar las concentraciones urinarias de los ácidos vainillilmandélico y 5-hidroxiindolacético, así como de catecolaminas. Este hecho puede conducir a falsos positivos en el diagnóstico de feocromocitoma o neuroblastoma.
- Puede elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.

- Puede producir un falso positivo en la cuantificación de ácido úrico en sangre.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Paracetamol:

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 .

Cafeína:

No se ha establecido la seguridad de la cafeína en mujeres embarazadas. La administración de dosis elevadas se ha asociado con un incremento del riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, por lo que se recomienda disminuir la dosis de cafeína diaria y no tomar dosis superiores a 300 mg/día. La cafeína atraviesa la placenta y alcanza concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, pudiendo producir arritmias fetales por uso excesivo.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Clorfenamina:

Estudios realizados en animales no han demostrado efectos adversos sobre el feto. No se han realizado estudios controlados en humanos.

Lactancia

Paracetamol:

No se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l) al cabo de 1 ó 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.

Clorfenamina:

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 clorfenamina puede inhibir la lactancia materna por sus acciones anticolinérgicas.

Cafeína:

La cafeína se excreta a la leche en cantidades muy pequeñas, alrededor del 1%. En algunas ocasiones, y tras largos periodos de uso del medicamento, se ha observado irritabilidad y alteraciones de los patrones del sueño en el lactante debido a su acumulación, por lo que debe evitarse en lo posible su ingesta.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

- Relacionadas con el paracetamol:

Reacciones adversas raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):

Trastornos hepato biliares: hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos renales y urinarios: piuria esteril(orina turbia),efectos renales adversos..

Reacciones adversas muy raras:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se han notificado reacciones cutáneas graves.

- Durante el periodo de utilización de la clorfenamina, se han comunicado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Trastorno del sistema nervioso: Somnolencia y sedación.

Trastornos gatrointestinales: sequedad de boca, nariz y garganta (estas reacciones es más probable que aparezcan en pacientes de edad avanzada), malestar gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento. La aparición de estas reacciones adversas puede ser frecuente, pero puede evitarse tomando el medicamento con leche o con comida.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones de fotosensibilidad: eccema, prurito, *rash* cutáneo.

Con frecuencia rara puede aparecer:

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria, dificultad o dolor durante la micción. (Más frecuentes en pacientes de edad avanzada).

Trastornos del metabolismo y la nutrición: pérdida de apetito.

Trastornos del sistema nervioso: Reacción paradójica (pesadillas, excitación, nerviosismo, etc.) más frecuente en niños y pacientes de edad avanzada, en éstos pacientes además es más probable que se produzca confusión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sudoración incrementada.

Trastornos cardiacos: palpitaciones, taquicardia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: discrasias sanguíneas.

- Durante el periodo de utilización de la cafeína, se han comunicado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud.

Trastornos del sistema nervioso: estimulación del SNC con síntomas como nerviosismo, desasosiego.

Trastornos gastrointestinales: irritación gastrointestinal.

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Paracetamol:

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, ALT, 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.

Cafeína:

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, latidos cardiacos irregulares) y de irritación gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal).

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

Clorfenamina:

Los síntomas de sobredosis por clorfenamina 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 dificultosa, retención urinaria); depresión del SNC (somnolencia intensa); estimulación del SNC (alucinaciones, crisis convulsivas, problemas para dormir); hipotensión (sensación de desmayo), arritmias cardiacas.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: paracetamol, combinaciones excuyendo psicolépticos; código ATC: N02BE51.

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 maleato es un antihistamínico que antagoniza los receptores H-1. La inhibición de los receptores es competitiva. Clorfenamina maleato pertenece al grupo de las alquilaminas. Además tiene acción anticolinérgica por la que se impiden las respuestas a la acetilcolina mediadas vía receptores muscarínicos. Así, tiene un efecto secante de la mucosa nasal, proporcionando alivio de la rinorrea.

La cafeína es fundamentalmente un antagonista de los receptores de la adenosina, reduciendo por ello el efecto inhibitorio 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 Forte tiene una absorción, metabolismo y eliminación dependiente de sus principios activos.

La clorfenamina maleato 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 se une en un 72% a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado a través del citocromo P-450. Su semivida de eliminación oscila entre las 14 y las 25 horas. Los metabolitos son eliminados en 24 horas. La duración del efecto oscila entre 4 y 8 horas

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.

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%.

5.3. 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

Sílice coloidal anhidro, ácido cítrico anhidro, sacarina sódica, sacarosa (3.873 mg), ciclamato de sodio y aroma de naranja.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene 10 sobres constituidos por aluminio y polietileno.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales, o se procederá a su devolución a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PHARMEX ADVANCED LABORATORIES, S.L.

Ctra. A-431 Km.19

(Almodóvar del Río) -14720-España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022