

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Couldina con ibuprofeno comprimidos efervescentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Ibuprofeno (equivalente a 683,5 mg de ibuprofeno lisinato).....400,00 mg
Clorfenamina maleato (equivalente a 1,41 mg de clorfenamina) 2 mg
Fenilefrina hidrocloreto (equivalente a 6,16 mg de fenilefrina) 7,5 mg

Excipientes con efecto conocido

Aspartamo.....25 mg (E921)
Sodio..... 501,6 mg (21,82 mmol) (aportados por docusato de sodio, bicarbonato de sodio, sacarina de sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido efervescente.

Comprimidos cilíndricos planos, de color blanco brillante y superficie uniforme.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio de los síntomas en procesos catarrales y gripales que cursen con fiebre, dolor leve o moderado, congestión y secreción nasal, para adultos y niños a partir de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y niños a partir de 12 años : 1 comprimido cada 8-12 horas si fuera necesario.

No se excederá de 3 comprimidos (1.200 mg de ibuprofeno) en 24 horas.

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4)

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: Reducir la dosis (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada: Pueden requerir dosis inferiores (ver sección 4.4).

Población pediátrica: Este medicamento está indicado en niños a partir de a 12 años.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Para la correcta administración se deberá disolver el comprimido con un poco de líquido, preferiblemente en medio vaso de agua y esperar hasta que haya cesado el burbujeo o efervescencia. Se puede agitar con

una cucharilla para una más rápida disolución. Pueden quedar restos blanquecinos adheridos al vaso; se recomienda volver a echar un poco de agua en el vaso agitar para disolver todo y tomar a continuación.

Tomar el medicamento con las comidas o con leche, especialmente si se notan molestias digestivas.

Si la fiebre persiste más de 3 días de tratamiento, el dolor o los otros síntomas durante más de 5 días, o bien el paciente empeora o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas. A medida que éstos desaparezcan se debe suspender el tratamiento.

No se deben tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento con este medicamento (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Debido a una posible reacción alérgica cruzada de ibuprofeno con el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos, no debe administrarse ibuprofeno en las siguientes ocasiones:
 - o pacientes con historial previo de reacción alérgica a estos fármacos.
 - o pacientes que padezcan o hayan padecido:
 - asma
 - rinitis
 - urticarias
 - pólipos nasales
 - angioedema
- Úlcera péptica activa o antecedentes de úlcera péptica/hemorragia recurrente.
- Historia de hemorragia digestiva o perforación en relación a tratamientos anteriores con AINEs.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV NYHA), insuficiencia renal o insuficiencia hepática (ver sección 4.4)
- Enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria, angina de pecho).
- Taquicardia.
- Uso concomitante con AINEs incluyendo inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (ver 4.5)
- Pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación
- Último trimestre del embarazo (ver sección 4.6)
- Hipertensión arterial.
- Hipertiroidismo.
- Diabetes mellitus.
- Pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) que actualmente reciben o se encuentran en las 2 semanas posteriores a la interrupción de un tratamiento con IMAO (ver sección 4.5).
- Pacientes en tratamiento con otros medicamentos simpaticomiméticos.
- Pacientes en tratamiento con betabloqueantes.
- Glaucoma.

Couldina con ibuprofeno está contraindicado en adolescentes menores de 12 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en particular a una dosis elevada (2.400 mg/día) puede estar asociada con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno dosis baja (por ejemplo ≤ 1.200 mg / día) se asocia con un mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales.
- Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-III), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y / o enfermedad cerebrovascular sólo

deben ser tratados con ibuprofeno después de una cuidadosa consideración y se debe evitar dosis altas (2.400 mg/día).

- Una cuidadosa valoración también debe realizarse antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), sobre todo si se requieren altas dosis de ibuprofeno (2.400 mg/día).
- Para evitar la aparición de problemas cardiovasculares no se debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 1.200 mg de ibuprofeno.
- En pacientes de riesgo o que han manifestado alteraciones gastrointestinales debidas al uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, el ibuprofeno debe administrarse con precaución y bajo control del médico.
- Debe ser utilizado con precaución en pacientes con historial de broncoespasmo consecuente a otros tratamientos o como consecuencia de asma bronquial o enfermedad alérgica.
- En pacientes mayores de 65 años, deberá tenerse una prudencia especial.
- En pacientes con la función renal, hepática y/o cardiaca reducidas, conviene controlar periódicamente los parámetros clínicos y de laboratorio, sobre todo en caso de tratamiento prolongado.
- El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Se ha observado en algunos casos retención hidrosalina tras la administración de ibuprofeno, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión.
- El ibuprofeno, al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), puede prolongar el tiempo de hemorragia, por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea o en tratamiento con anticoagulantes.
- Debe administrarse con precaución en pacientes con colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, debido a que se podrían exacerbar estas patologías (ver sección 4.8).
- En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido.
- Como otros AINE, debe ser utilizado solamente tras la valoración estricta del beneficio/riesgo, en pacientes con porfiria intermitente aguda.
- Existen evidencias limitadas de que los fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa/síntesis de prostaglandinas pueden disminuir la fertilidad femenina por efectos en la ovulación. Este efecto es reversible tras la retirada del tratamiento.
- En raras ocasiones se ha observado meningitis aséptica en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Aunque este efecto es más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del colágeno, también ha sido notificado en algunos pacientes que no padecían una patología crónica, por lo que debe tenerse en cuenta en caso de administrarse el fármaco.
- Aunque en muy raras ocasiones, se han observado alteraciones oftalmológicas (ver sección 4.8). En este caso se recomienda, como medida de precaución, interrumpir el tratamiento y realizar un examen oftalmológico.
- No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros medicamentos antiinflamatorios, excepto bajo control médico.
- Los AINE pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática.
- Reacciones cutáneas graves: En raras ocasiones se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINE (ver sección 4.8). Es posible que los pacientes tengan un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. La administración de ibuprofeno se debe suspender ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
- Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de infecciones cutáneas serias y complicaciones del tejido blando. Hasta la fecha, no se puede descartar el papel que desempeñan los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por ello se aconseja evitar el ibuprofeno en casos de varicela.
- Se requiere un especial control médico durante su administración en pacientes inmediatamente después de ser sometidos a cirugía mayor.
- La utilización de ibuprofeno en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor ...- al día) puede provocar hemorragia gástrica.

- 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 el medicamento.
- Puede producir sensibilidad cruzada: Los pacientes sensibles a un antihistamínico pueden ser sensibles a otros antihistamínicos.
- Se debe evaluar la relación beneficio/riesgo en las siguientes situaciones:
 - Enfermedades renales o pulmonares, hipertrofia prostática, enfermedades cardiovasculares como bradicardia, hipotensión ortostática idiopática, arteriosclerosis cerebral, pancreatitis, úlcera péptica estenosante, obstrucción píloroduodenal, anemia, enfermedades del tiroides, pacientes sensibles a efectos sedativos y pacientes epilépticos, ya que se pueden afectar o producirse interacciones con fármacos que las traten.
- Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica con clorfenamina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse íleo paralítico.
- Interferencias con pruebas analíticas:
 - Tiempo de hemorragia (puede prolongarse hasta 1 día después de suspender el tratamiento)
 - Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir)
 - Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
 - Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir)
 - Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (pueden aumentar)
 - Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

Pruebas cutáneas que utilizan alérgenos: la clorfenamina puede interferir con ellas y se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas.

Pacientes de edad avanzada

Por el contenido en fenilefrina y clorfenamina se debe evaluar la administración a estos pacientes. Les pueden perjudicar especialmente en situaciones de bradicardia y de reducción del caudal cardíaco. Se debe controlar la tensión arterial especialmente en pacientes mayores con enfermedades cardíacas (ver sección 4.8). Los pacientes de edad avanzada pueden presentar con mayor probabilidad: mareo, sedación, confusión, hipotensión o una reacción paradójica caracterizada por hiperexcitabilidad; son especialmente susceptibles a los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos, como sequedad de boca y retención urinaria. Si estos efectos son continuos o graves, puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

Por el contenido en ibuprofeno, Los pacientes de edad avanzada tienen mayor riesgo de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal que puede ser mortal.

Población pediátrica

Este medicamento está indicado para adultos y niños a partir de a 12 años (.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 501,6 mg de sodio por comprimido, equivalente a 26% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS.

La dosis máxima diaria de este medicamento es equivalente al 77% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS para el sodio.

Couldina con ibuprofeno comprimidos efervescentes tiene un elevado contenido en sodio. Por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

Fenilcetonúricos

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. Los pacientes con fenilcetonuria deben tener en cuenta que cada comprimido efervescente contiene aspartamo en una cantidad equivalente a 14 mg de fenilalanina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al ibuprofeno

- Debido a un posible efecto potenciador de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.
- Los fármacos antiinflamatorios del tipo AINE pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los inhibidores de la ECA o los betabloqueantes. El tratamiento simultáneo con AINE e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.
- El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otros antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos, ya que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas.
- **Ácido acetilsalicílico:** La administración concomitante de ácido acetilsalicílico e ibuprofeno no es recomendable debido a la posibilidad de aumento de los efectos adversos.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual del ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 5.1.)

- Cuando el ibuprofeno oral se administre a pacientes que estén en tratamiento con ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario, se debe separar la toma de ambos medicamentos (ver sección 4.4).
- La administración de ibuprofeno con baclofeno puede producir potenciación de la toxicidad del baclofeno, por posible acumulación debido a la insuficiencia renal causada por el ibuprofeno.
- La administración de ibuprofeno con ciclosporina o tacrólimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.
- La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción de ibuprofeno con posible disminución de su efecto, por fijación del fármaco a los puntos aniónicos de la resina.
- Se puede potenciar el posible efecto ulcerogénico tras la administración concomitante de corticosteroides, lo que debe considerarse en caso de tratamiento combinado.
- En algunos casos aislados se ha observado un incremento en los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio tras la administración conjunta con ibuprofeno.
- El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, lo que debe tenerse en cuenta en caso de terapia combinada.
- Los efectos tóxicos de hidantoínas y sulfamidas podrían verse aumentados por la administración conjunta de AINE.

- Con hipoglucemiantes orales o insulina, el ibuprofeno aumenta el efecto hipoglucemiante, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de éstos.
- La administración de ibuprofeno puede en ocasiones incrementar la toxicidad del metotrexato, lo que debe tenerse en cuenta en caso de terapia combinada.
- La administración conjunta y hasta pasados 12 días de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona.
- En pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.
- La administración de ibuprofeno con probenecid o sulfinpirazona podría provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; esta interacción puede deberse a un mecanismo inhibitor en el lugar donde se produce la secreción tubular renal y la glucuroconjugación causando retraso en la excreción del ibuprofeno lo que podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.
- Existen experiencias en animales que han constatado que los AINE, como ibuprofeno, pueden incrementar el riesgo de convulsiones al utilizarlos concomitantemente con quinolonas. Los pacientes en tratamiento antiinfeccioso con quinolonas junto con ibuprofeno, pueden presentar convulsiones durante el tratamiento simultáneo.
- La administración de ibuprofeno conjuntamente con tacrina produce potenciación de la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio, por posible desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.
- La administración conjunta de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar el riesgo de hemorragia.
- Con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos sobre los reticulocitos, apareciendo anemia grave una semana después del inicio de la administración del AINE. Durante el tratamiento simultáneo con AINEs deberían vigilarse los valores hemáticos, sobre todo al inicio del tratamiento.
- La utilización de ibuprofeno en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor ...- al día) puede provocar hemorragia gástrica.
- La administración de ibuprofeno con alimentos, retrasa la velocidad de absorción, aunque esto no tiene efectos sobre la magnitud de la absorción (ver sección 5.2).

Interacciones debidas a la fenilefrina

- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO):** se debe evitar su administración simultánea o se debe separar la administración de fenilefrina un mínimo de 15 días después de interrumpir un tratamiento de este tipo (tiempo que se estima necesario para que las enzimas MAO se recuperen del efecto inhibitor que inducen los MAO, que hace que se reduzca el metabolismo de la fenilefrina). Tanto antidepressivos como fenelzina, isocarboxácida, nialamida, tranilcipromina o moclobemida o para tratamiento de la enfermedad de Parkinson como selegilina, u otros como furazolidona; se pueden potenciar los efectos cardiacos y vasopresores, y el riesgo de crisis hipertensivas.
- **Bloqueantes alfa-adrenérgicos:** No se recomienda el uso simultáneo de la fenilefrina con medicamentos con efectos similares como dihidroergotamina, metilergometrina, ergotaminas (medicamentos para la migraña), oxitocina (inductor al parto), porque se puede producir un aumento de los efectos vasoconstrictores. Además, los medicamentos alfa-bloqueantes antihipertensivos o parahiperplasia benigna de próstata, antagonizan los efectos de los alfa-

receptores pero dejan los efectos mediados por los beta sin oposición, pudiendo causar un riesgo incrementado de hipotensión y taquicardia.

- **Bloqueantes beta-adrenérgicos:** sus efectos terapéuticos pueden inhibirse, pudiéndose causar elevación de la tensión arterial. Asimismo, el bloqueo beta-adrenérgico puede dar lugar a actividad alfa-adrenérgica sin oposición, con riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.
- **Antidepresivos tricíclicos** como amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina y doxepina o **tetracíclicos** como maprotilina: su uso simultáneo puede potenciar los efectos presores de la fenilefrina.
- **Anestésicos volátiles**, como ciclopropano o halotano: pueden aumentar el riesgo de arritmias.
- **Antihipertensivos**, particularmente los que tienen relación con el sistema nervioso simpático: se requiere precaución ya que se pueden antagonizar sus efectos hipotensivos (como metildopa que es de acción central y guanetidina, antihipertensivo bloqueante adrenérgico neuronal), pudiéndose producir hipertensión grave.
- **Medicamentos que causan pérdida de potasio**, como algunos diuréticos como furosemida: se puede potenciar la hipocaliemia y puede disminuir la sensibilidad arterial a los vasopresores como fenilefrina.
- **Medicamentos que afectan a la conducción cardiaca**, como glucósidos cardiacos y antiarrítmicos: se requiere precaución.
- **Hormonas tiroideas:** se requiere precaución.
- **Medicamentos bloqueantes de ambos receptores**, alfa y beta-adrenérgicos como labetalol y carvedilol: puede haber complejas interacciones con el uso simultáneo de fenilefrina y se puede potenciar la toxicidad por producirse un antagonismo a nivel de receptores beta.
- **Atropina sulfato:** bloquea la bradicardia refleja causada por fenilefrina y aumenta la respuesta presora a fenilefrina.

Interacciones debidas a la clorfenamina

- **Alcohol o medicamentos que producen depresión sobre el sistema nervioso central:** se pueden potenciar los efectos depresores de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfenamina, pudiendo provocar síntomas de sobredosificación.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)**, incluyendo furazolidona (antibacteriano) y procarbazona (anticanceroso): su uso simultáneo no se recomienda porque pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del sistema nervioso central de los antihistamínicos.
- **Antidepresivos tricíclicos o maprotilina (antidepresivo tetracíclico) u otros medicamentos con acción anticolinérgica:** se pueden potenciar los efectos anticolinérgicos de estos medicamentos o de los antihistamínicos como clorfenamina. Si aparecen problemas gastrointestinales debe advertirse a los pacientes que lo comuniquen lo antes posible al médico, ya que podría producirse íleo paralítico (ver sección 4.4).
- **Medicamentos ototóxicos:** se pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad como tinnitus, mareo y vértigo.
- **Medicamentos fotosensibilizantes:** se pueden causar efectos fotosensibilizantes aditivos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Couldina con ibuprofeno no debe utilizarse durante el embarazo.

Ibuprofeno:

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas afecta de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo embrio-fetal. Existen datos de estudios epidemiológicos que sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardiaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del

1%, hasta aproximadamente 1,5%. Se supone que el riesgo aumenta en función de la dosis y la duración de la terapia. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

Todos los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas pueden exponer:

A) Al feto, durante el tercer trimestre del embarazo, a:

- toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.

B) A la madre, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas
- inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Por lo tanto, Ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo

Fenilefrina:

No se han realizado estudios controlados en humanos.

Produce contracción de los músculos lisos, incluyendo el esfínter urinario y el útero. Los simpaticomiméticos con efectos vasoconstrictores pueden reducir la perfusión de la placenta, por lo que no se deben utilizar en el embarazo.

Clorfenamina:

Estudios realizados en animales no han demostrado efectos adversos sobre el feto, pero sí una disminución de la supervivencia postnatal (ver sección 5.3). No se han realizado estudios controlados en humanos.

No existen datos suficientes sobre la utilización de los principios activos de este medicamento en mujeres embarazadas.

.

Lactancia

Couldina con ibuprofeno no se debe usar durante la lactancia.

Ibuprofeno:

El ibuprofeno aparece en muy pequeña concentración en la leche materna (1 ng/ml a los 30 minutos de la administración de 400 mg de ibuprofeno). Se utilizará según criterio médico, tras evaluar la relación beneficio-riesgo.

Fenilefrina:

La información es limitada en cuanto a la excreción de fenilefrina en leche materna humana o animal. Un riesgo para el lactante no puede ser descartado.

Clorfenamina:

Dado que en la leche materna se excretan pequeñas cantidades de antihistamínicos, existe riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos como excitación no habitual y la clorfenamina puede inhibir la lactación debido a sus acciones anticolinérgicas.

Fertilidad

Ibuprofeno

Deterioro de la fertilidad femenina: Hay pruebas limitadas de que los fármacos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina pueden provocar un deterioro de la fertilidad femenina por un efecto en la ovulación. Esta es reversible con la retirada del tratamiento.

Fenilefrina

No se han estudiado los efectos de la fenilefrina en la fertilidad masculina o femenina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir somnolencia alterando la capacidad requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

No existe experiencia de utilización de la asociación de ibuprofeno, clorfenamina y fenilefrina, pero al ser medicamentos altamente conocidos y utilizados, no se esperan reacciones adversas diferentes a las observadas con cada uno de los componentes por separado.

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en particular, a una dosis alta (2.400 mg/día) puede asociarse a un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican de acuerdo a su frecuencia y a la clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Relacionadas con el Ibuprofeno

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Raras: leucopenia; Muy Raras: trombocitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.
- Trastornos del sistema inmunológico: Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos. Las reacciones de hipersensibilidad descritas son: Frecuentes: exantemas y picores; Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson (o eritema multiforme grave), eritema multiforme y necrolisis epidérmica tóxica (o síndrome de Lyell).
- Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud; Raras: reacciones de tipo psicótico y depresión.
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): cefalea; Muy raras ($< 1/10.000$): meningitis aséptica (ver sección 4.4).

- Trastornos oculares: Poco frecuentes: alteraciones visuales (visión borrosa, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea); Raras: ambliopía tóxica.
- Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: tinnitus; Poco frecuentes: alteraciones auditivas.
- Trastornos cardíacos: Edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca han sido notificados en asociación con el tratamiento con AINE. Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en particular, a una dosis alta (2.400 mg / día) puede estar asociada con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (ver sección 4.4).Muy raras: insuficiencia cardíaca..
- Trastornos vasculares: Raras: edema; Muy raras: hipertensión.
- Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes: dolor abdominal, náuseas y dispepsia. Raros: diarrea, flatulencia, estreñimiento y vómitos. Muy raras: úlcera péptica, perforación y hemorragia gastrointestinal, melena, hematemesis, a veces mortal, particularmente en los pacientes de edad avanzada. Estomatitis ulcerosa, gastritis y úlceras bucales. Exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4).
- Trastornos hepatobiliares: Raras: hepatotoxicidad; ictericia, alteración de la función hepática.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy raras: eritema cutáneo. Frecuencia no conocida: reacción a fármaco con eosinofilia, síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raras: rigidez de cuello.
- Trastornos renales y urinarios: Raras: toxicidad renal; al igual que con otros AINE, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos, nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: cansancio.

Relacionadas con la fenilefrina

- Trastornos del sistema nervioso: Frecuencia no conocida: inquietud, ansiedad, nerviosismo, debilidad, mareo, temblores, insomnio, irritabilidad, dolor de cabeza (con dosis altas y puede ser un síntoma de hipertensión); con dosis altas pueden producirse convulsiones, parestesias y psicosis con alucinaciones.
- Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: infarto de miocardio, arritmia ventricular . Frecuencia no conocida: dolor precordial o malestar, bradicardia grave, aumento del trabajo cardíaco por incremento de la resistencia arterial periférica que afecta especialmente a ancianos o pacientes con pobre circulación cerebral o coronaria, posible inducción o exacerbación de una insuficiencia cardíaca asociada a enfermedad cardíaca, palpitaciones (con altas dosis).

- Trastornos vasculares: Poco frecuentes: hemorragia cerebral (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles). Frecuencia no conocida: hipertensión (generalmente con dosis elevadas o en individuos susceptibles), vasoconstricción periférica con reducción del flujo de sangre a órganos vitales (los efectos vasoconstrictores pueden más probablemente suceder a pacientes hipovolémicos); frío en las extremidades, rubor, hipotensión. En uso prolongado se puede producir depleción del volumen plasmático.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: edema pulmonar (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles). Frecuencia no conocida: disnea, distress respiratorio.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuencia no conocida: vómitos (con altas dosis).
- Trastornos renales y urinarios: Frecuencia no conocida: disminución de la perfusión renal y probablemente reducción de la cantidad de orina, retención urinaria.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuencia no conocida: palidez en la piel, piloerección, sudoración incrementada.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: Frecuencia no conocida: hiperglucemia.
- Exploraciones complementarias: Frecuencia no conocida: hipocaliemia, acidosis metabólica.

Relacionadas con la clorfenamina

Reacciones adversas que aparecen más frecuentemente:

- Trastornos del sistema nervioso: depresión del SNC con efectos como ligera somnolencia, mareo y debilidad muscular, que en algunos pacientes desaparecen tras 2-3 días de tratamiento, discinesia facial, descoordinación (torpeza), temblor, parestesias.
- Trastornos oculares: visión borrosa, diplopía.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sequedad de nariz y garganta, espesamiento de las mucosidades.
- Trastornos gastrointestinales: sequedad de boca, pérdida de apetito, alteraciones de gusto u olfato, molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor epigástrico) que se pueden reducir con la administración junto con alimentos.
- Trastornos renales y urinarios: retención urinaria o dificultad al orinar.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: aumento de la sudoración.

Reacciones adversas menos frecuentes:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: raramente discrasias sanguíneas (agranulocitosis, leucopenia, anemia aplásica o trombocitopenia), con síntomas como hemorragia no habitual, dolor de garganta o cansancio.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, reacción anafiláctica (tos, dificultad para tragar, latidos rápidos, picor, hinchazón de párpados o alrededor de los ojos, cara, lengua, disnea, cansancio, etc.), fotosensibilidad, sensibilidad cruzada con medicamentos relacionados.

- Trastornos del sistema nervioso: ocasionalmente excitación paradójica, especialmente con altas dosis y en niños o ancianos, caracterizada por inquietud, insomnio, temblores, nerviosismo, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones.
- Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos, laberintitis aguda.
- Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: tensión en el pecho, sibilancias.
- Trastornos vasculares: hipotensión, hipertensión, edema.
- Trastornos cardíacos: generalmente con sobredosis, arritmias cardíacas, palpitaciones, taquicardia.
- Trastornos hepatobiliares: raramente pueden producirse: colestasis, hepatitis u otros trastornos de la función hepática (con dolor de estómago o abdominal, orina oscura, etc.).
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: impotencia, adelantos en las menstruaciones.

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Ibuprofeno

En los niños, la ingestión de más de 400 mg / kg puede causar síntomas. En los adultos, el efecto del tipo de respuesta a la dosis es menos claro. La vida media en sobredosis es 1,5-3 horas.

Síntomas

Los pacientes que han ingerido cantidades clínicamente importantes de AINE desarrollarán náuseas, vómitos, dolor epigástrico, o más raramente diarrea. También son posibles tinnitus, dolor de cabeza y sangrado gastrointestinal. En una intoxicación más grave, la toxicidad se observa en el sistema nervioso central, y se manifiesta como somnolencia, de vez en cuando excitación y desorientación o coma. Ocasionalmente los pacientes desarrollan convulsiones. En una grave intoxicación puede aparecer hipercalcemia y/o acidosis metabólica y el tiempo de protrombina / INR puede ser prolongado, probablemente debido a la interferencia con la acción de factores de coagulación circulantes. Puede producir insuficiencia hepática y renal aguda. En los asmáticos es posible la exacerbación del asma.

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo e incluir el mantenimiento de una vía aérea permeable y la monitorización de los signos cardíacos y vitales hasta que se estabilice. Se debe considerar la administración oral de carbón activado si el paciente se presenta dentro de la primera hora tras la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica. Si las convulsiones se prolongan o se hacen más frecuentes, deben ser tratadas con diazepam o lorazepam por vía intravenosa. Deben darse broncodilatadores para el asma.

Fenilefrina y clorfenamina

La sobredosis de fenilefrina produce excesiva estimulación del sistema nervioso simpático con efectos como ansiedad, temor, agitación, dolor de cabeza (puede ser síntoma de hipertensión), convulsiones, insomnio, confusión, irritabilidad, temblores, anorexia, náuseas, vómitos, psicosis con alucinaciones (más frecuentes en niños) y efectos sobre el sistema cardiovascular como hipertensión (a veces con hemorragia cerebral y edema pulmonar), arritmias, palpitaciones, vasoconstricción periférica y visceral, reducción del

caudal de sangre a órganos vitales pudiendo disminuir la perfusión renal, con reducción de la producción de orina y acidosis metabólica; incremento del trabajo cardiaco por incremento de la resistencia arterial periférica; los efectos vasoconstrictores graves pueden más probablemente ocurrir en pacientes hipovolémicos, bradicardia grave. En uso prolongado se puede producir depleción del volumen plasmático.

Además, pueden aparecer otros síntomas relacionados con la sobredosis de clorfenamina como son: efectos anticolinérgicos (torpeza o inestabilidad, somnolencia intensa, sequedad de boca, nariz o garganta graves, rubor, disnea), arritmias cardiacas, depresión del SNC, estimulación del SNC (alucinaciones, convulsiones, insomnio), estos últimos síntomas pueden aparecer de forma tardía; hipotensión (sensación de desmayo).

El tratamiento de la sobredosis de clorfenamina y fenilefrina es sintomático y de soporte.

En caso de intoxicación grave, se puede producir acidosis metabólica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados combinados para el resfriado, código ATC: R05X.

Ibuprofeno

Antiinflamatorio no esteroídico (AINE), con propiedades analgésicas y antitérmicas, que actúa impidiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante la inhibición competitiva y reversible de las diversas isoformas de ciclooxigenasa (COX), tanto a nivel periférico como en el sistema nervioso central.

El efecto analgésico de los AINE está relacionado con la inhibición de una excesiva producción de prostaglandinas (PG). Estas parecen tener, a nivel periférico, un significativo efecto sensibilizador de las terminaciones nociceptivas, potenciando el efecto algógeno de la bradicinina. A nivel central, el ibuprofeno es capaz de inhibir la síntesis de COX-3, considerada la fracción catalítica de la COX-1, siendo la isoforma más común de PG en el sistema nervioso central.

La acción antiinflamatoria está relacionada también con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, ya que la respuesta inflamatoria siempre va acompañada por la liberación de diversos prostanoides, con potentes propiedades vasodilatadoras, lo que provoca que las arteriolas precapilares aumenten su calibre, conduciendo al típico color rojo en la piel correspondiente a las áreas inflamadas. Además, potencian el efecto de la bradicinina y de la histamina sobre la permeabilidad vascular, favoreciendo la formación del característico edema inflamatorio.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE2 en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. En un estudio, cuando se administró una dosis única de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de 81 mg de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata, se observó un descenso del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica, implican que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual del ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno.

Fenilefrina

La fenilefrina pertenece al grupo de las feniletilaminas. Es un simpaticomimético, agonista adrenérgico alfa-1. Fenilefrina es un descongestivo nasal que produce vasoconstricción que temporalmente reduce la inflamación de membranas mucosas que tapizan las vías nasales. Su acción en el corazón incluye elevación del ritmo cardiaco y reducción de su rendimiento.

Clorfenamina

La clorfenamina es un antihistamínico antagonista histaminérgico H₁, que inhibe competitivamente estos receptores. Clorfenamina pertenece al grupo de las alquilaminas. Además tienen acción antialérgica 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Couldina con ibuprofeno tiene una absorción, metabolismo y eliminación dependiente de sus principios activos.

Ibuprofeno

La biodisponibilidad oral absoluta de la sal de lisina de ibuprofeno es del 102,7±12,0%, con una T_{max} de 30 minutos y una C_{max} de 48,5 µg/ml. Los alimentos retrasan la absorción oral. Cuando es administrado durante la comida el pico de concentraciones plasmáticas se reduce en un 30-50% y el tiempo invertido para alcanzar el pico de concentraciones plasmáticas se retrasa en 30-60 minutos aunque no afecta a la magnitud de la absorción. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 90-99%. Su semivida de eliminación es de 2 horas. Difunde bien y pasa a líquido sinovial, atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones muy bajas en la leche materna. Es ampliamente metabolizado en el hígado, siendo eliminado mayoritariamente por la orina, un 90% en forma de metabolitos inactivos conjugados con ácido glucurónico y un 10% de forma inalterada. La excreción del fármaco es prácticamente completa a las 24 horas desde la última dosis administrada.

Fenilefrina

Fenilefrina hidrocloreto es absorbido de forma rápida e irregular en el tracto gastrointestinal. Se metaboliza rápidamente en el intestino e hígado mediante la enzima monoaminoxidasa. Los efectos farmacológicos aparecen rápidamente y pueden durar varias horas. Tiene una biodisponibilidad oral de 38 % y su vida media de eliminación es de 2 a 3 horas.

Clorfenamina

Clorfenamina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas aparecen a las 2-6 horas después de la administración oral. Clorfenamina parece que sufre un considerable metabolismo de primer paso. Se distribuye en el líquido cefalorraquídeo hasta el sistema nervioso central, además de a todos los tejidos. Los datos bibliográficos manifiestan valores de biodisponibilidad de un 25-45 %. La distribución por los tejidos y líquidos corporales no es completa. Su vida media de distribución es de 15 minutos y la semivida de eliminación es de 14-25 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de genotoxicidad con ibuprofeno y fenilefrina indicaron que ambos compuestos pueden ser genotóxicos.

No se han encontrado evidencias de carcinogenicidad para ibuprofeno, fenilefrina ni clorfenamina. Clorfenamina posee un efecto proliferativo del tiroides en ratones hembra, como muestran los incrementos de incidencia de quistes e hiperplasias de las células foliculares tiroideas.

En algunos estudios de reproducción en animales se ha observado un incremento en las distocias y retrasos en el parto, relacionados con la propia acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas de los antiinflamatorios no esteroideos.

La administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en animales, ha producido como resultado un aumento de pérdida de pre- y pos-implantación y de letalidad embrio-fetal. Además, se ha informado del aumento de incidencias de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se suministró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

En los estudios de reprotoxicidad con clorfenamina maleato en ratas y conejos no se han encontrado evidencias de alteraciones de la fertilidad ni de daños en el feto con dosis >30 veces la dosis máxima indicada en humanos, basado en comparaciones del área de superficie corporal (mg/m²). Se ha observado una disminución de la supervivencia postnatal en ratas. El nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) en ratas es aproximadamente 8 veces la dosis máxima recomendada en humanos,

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Povidona K 30 (E1201)
Docusato de sodio
Crospovidona
Meglumina
Acido cítrico anhidro (E330)
Bicarbonato de sodio
Glicina (E640)
Manitol (E421)
Sacarina sódica (E954ii)
Aspartamo (E951)
Aroma de limón

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.
Periodo de validez en uso: 6 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener el envase perfectamente cerrado. Conservar en el envase original.
Conservar a temperatura inferior a 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Couldina con ibuprofeno comprimidos efervescentes se envasa en tubos de aluminio recubierto en su interior con resina epoxi, cerrados por tapón de polietileno que lleva un gel de sílice. Contenido de los tubos: 20 comprimidos.

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 la normativa local o se procederá a su devolución a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS ALTER, S.A.
Mateo Inurria, 30
28036 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2019