

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**Couldina con Ácido Acetilsalicílico comprimidos efervescentes**

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

|  |        |
|--|--------|
| Ácido acetilsalicílico .....   | 500 mg |
| Clorfenamina maleato (equivalente a 1,41 mg de clorfenamina) .....     | 2 mg   |
| Fenilefrina hidrocloreuro (equivalente a 6,16 mg de fenilefrina) ..... | 7,5 mg |

Excipientes con efecto conocido:

Sodio.....410 mg (17,83 mmol) (aportados por hidrógenocarbonato de sodio, carbonato sódico anhidro, sacarina sódica, citrato de sodio y docusato sódico).

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 sintomático en procesos catarrales y gripales que cursan con dolor leve o moderado, fiebre y congestión y secreción nasal para adultos y adolescentes a partir de 16 años.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología:

Adultos y adolescentes a partir de 16 años: 1 comprimido de 3 a 4 veces al día (cada 6 u 8 horas según necesidad). La dosis máxima diaria será de 4 comprimidos y deben transcurrir un mínimo de 6 horas entre cada toma.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis (ver sección 4.3 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada: ver sección 4.4.

Población pediátrica: Couldina está contraindicado en menores de 16 años (ver sección 4.3).

##### 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 a ingerirlo hasta que haya cesado el burbujeo o efervescencia.

Tomar el medicamento después de las comidas o con algún alimento (especialmente si se notan molestias digestivas).

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos, febriles, congestivos, etc. A medida que estos desaparezcan se debe suspender el tratamiento.

Usar siempre la dosis menor efectiva.

Si la fiebre se mantiene durante más de 3 días o si el paciente empeora o no mejora al cabo 5 días de tratamiento, o aparecen nuevos síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

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

### 4.3 Contraindicaciones

No administrar en caso de:

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, al maleato de clorfenamina, al hidrocloreto de fenilefrina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos (reacción cruzada). Pueden aparecer fenómenos de hipersensibilidad cruzada en aquellos pacientes sensibles a otros antihistamínicos o aminas simpaticomiméticas.
- Úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Diátesis hemorrágica
- Pacientes con historial de asma o asma inducida por la administración de salicilatos o medicamentos con una acción similar, particularmente antiinflamatorios no esteroideos.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
- Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente la hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Enfermedad arterial o coronaria grave o angina de pecho.
- Taquicardia
- Hipertensión arterial no controlada
- Insuficiencia renal, hepática o cardíaca grave.
- Hipertiroidismo.
- Terapia conjunta con anticoagulantes orales.
- Pacientes que están recibiendo terapia para la depresión o la enfermedad de Parkinson con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) o en los 15 días siguientes a la interrupción de este tratamiento.
- Pacientes en tratamiento con betabloqueantes.
- Menores de 16 años ya que el uso de ácido acetilsalicílico se ha relacionado con el Síndrome de Reye, enfermedad poco frecuente pero grave.
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Diabetes Mellitus.
- Glaucoma

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe ingerir alcohol, ya que incrementa los efectos adversos gastrointestinales del ácido acetilsalicílico, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por el ácido acetilsalicílico. La utilización del ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas – cerveza, vino, licor... – al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Además, el alcohol potencia el efecto sedante de la clorfenamina.

Se debe evitar la administración de medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico en los pacientes antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica. Suspender su administración una semana antes de intervenciones quirúrgicas

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes con edad avanzada.

Se debe advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Se debe evitar en pacientes que estén en tratamiento con guanetidina u otros bloqueantes similares de las neuronas adrenérgicas.

Se requiere evaluar la relación beneficio riesgo en pacientes con:

- obstrucción del cuello vesical, hipertrofia prostática sintomática o retención urinaria (los efectos anticolinérgicos de la clorfenamina pueden precipitarla o agravarla).
- alergias a otros antihistamínicos ya que puede producirse sensibilidad cruzada.
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En pacientes que sufren deficiencia grave a la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), el ácido acetilsalicílico puede inducir hemólisis o anemia hemolítica. Los factores que pueden aumentar el riesgo de hemólisis, son por ejemplo las dosis altas, fiebre e infecciones agudas.
- urticaria
- rinitis
- hipertensión arterial
- feocromocitoma, enfermedades cardiovasculares como bradicardia, enfermedades pulmonares y renales y anemia, ya que la fenilefrina puede agravar la patología en cuestión y/o interactuar con fármacos empleados habitualmente en estas situaciones clínicas.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

Se recomienda precaución en este grupo de pacientes especialmente si presentan deterioro de la función renal, Por el contenido en fenilefrina y clorfenamina debe administrarse con precaución en estos pacientes, ya que puede alterar la frecuencia y reducir la función cardiaca. Se debe controlar la tensión arterial especialmente en pacientes mayores con enfermedades cardiacas (ver sección 4.8). Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles de presentar: 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

#### **Población pediátrica:**

Este medicamento debido a su contenido en ácido acetilsalicílico no puede administrarse a menores de 16 años.

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 17,83 mmol (410 mg) de sodio por comprimido, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

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

### Interacciones debidas al Ácido acetilsalicílico

Siempre que sea posible se deberá evitar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste se deberá realizar con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

#### INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS:

- **Alcohol:** la administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.
- **Anticoagulantes orales:** La administración simultánea del ácido acetilsalicílico con anticoagulantes como heparina y warfarina aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina o los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica.
- **Ciclosporina:** los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.
- **Cimetidina y Ranitidina:** La toxicidad del ácido acetilsalicílico se potencia con la administración de estas sustancias.
- **Corticoides excepto hidrocortisona utilizada como terapia de sustitución en la enfermedad de Addison:** la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante (ver sección 4.4).
- **Diuréticos:** la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con diuréticos puede ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.
- **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II:** los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.
- **Insulina y sulfonilureas:** la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas a causa del desplazamiento de los receptores de las proteínas plasmáticas.

- **Interferón  $\alpha$** : el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón  $\alpha$ .
- **Otros antihipertensivos ( $\beta$ -bloqueantes)**: el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los  $\beta$ -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.
- **Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**: la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs.
- **Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios**: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda (ver sección 4.4).
- **Vancomicina**: el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

#### INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS:

- **Ácido valproico**: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.
- **Antiácidos**: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.
- **Barbitúricos**: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.
- **Digoxina**: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.
- **Fenitoína**: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína, a causa del desplazamiento de los receptores proteínicos.
- **Litio**: se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.
- **Metotrexato**: los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato.

También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

- **Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**: La administración conjunta del ácido acetilsalicílico disminuye la tasa de absorción de Indometacina, Fenoprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Diclofenaco y Piroxicam.
- **Uricosúricos**: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

- **Zidovudina**: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.
- Datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administra 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)

#### Interacciones debidas a la fenilefrina:

- **Alcaloides de la rauwolfia**: Pueden inhibir la acción de la fenilefrina.
- **Anestésicos (hidrocarburos por inhalación)**: El uso crónico de fenilefrina antes de la anestesia con estos fármacos puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas. En caso de intervención quirúrgica programada, se aconseja interrumpir el tratamiento unos días antes.
- **Antidepresivos tricíclicos** como amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina y doxepina o tetracíclicos como maprotilina: su uso simultáneo puede potenciar los efectos depresores de la fenilefrina.
- **Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**: si se asocia con antidepresivos de este grupo, como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, se puede incrementar la sensibilidad a los simpaticomiméticos e incrementarse el riesgo de síndrome serotoninérgico.
- **Antihipertensivos**: Los simpaticomiméticos pueden inhibir los efectos hipotensores de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso simpático, como la metildopa, la reserpina y la guanetidina.
- **Atropina sulfato**: bloquea la bradicardia refleja causada por fenilefrina y aumenta la respuesta presora a fenilefrina
- **Bloqueantes alfa-adrenérgicos**: la fenilefrina, no se recomienda el uso simultáneo con medicamentos con efectos similares (Bloqueantes alfa-adrenérgicos) como dihidroergotamina, metilergotamina, ergotaminas (medicamentos para la migraña), oxitocina (inductor del parto), porque se puede producir un aumento de los efectos vasoconstrictores. Además, los medicamentos alfa-bloqueantes antihipertensivos o para hiperplasia 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**: El uso simultáneo con fenilefrina puede dar lugar a hipertensión significativa y bradicardia excesiva con posible bloqueo cardíaco.
- **Cafeína**: su uso simultáneo puede aumentar los efectos farmacológicos y tóxicos de la cafeína.
- **Hormonas tiroideas**: se requiere precaución
- **Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO)**: se debe evitar su administración simultánea o se tiene que separar la administración de este medicamento mínimo 15 días después de interrumpir el tratamiento con IMAO. Si se administra fenilefrina junto con fármacos que inhiben la enzima

mono-amino-oxidasa (IMAO), que se utilizan para la depresión (tranilcipromina, monoclobemida) o para la enfermedad de Parkinson (selegina), se pueden producir efectos adversos graves que se manifiestan como dolor fuerte de cabeza, elevación de la tensión arterial y elevación brusca de temperatura.

- **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 cardíaca, como glucósicos cardíacos y antiarrítmicos: 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.**
- **Indometacina, bromocriptina:** en algún caso aislado se ha descrito hipertensión severa tras la administración simultánea de fenilefrina con indometacina o con bromocriptina.
- **Otros simpaticomiméticos:** El uso simultáneo con fenilefrina puede dar lugar a estimulación aditiva del S.N.C. hasta niveles excesivos, produciendo nerviosismo, irritabilidad, insomnio o posiblemente crisis convulsivas. Además, el uso simultáneo de otros simpaticomiméticos con fenilefrina puede aumentar los efectos vasopresores o cardiovasculares de cualquiera de los dos medicamentos.

#### 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 (IMAO), 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.

#### Interacciones con pruebas de diagnóstico:

Debidas al Ácido acetilsalicílico:

Puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

##### Sangre:

- aumento (biológico) de: transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatina kinasa, creatinina, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), globulina de unión a la tiroxina, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico.
- aumento (interferencia analítica) de glucosa, paracetamol y proteínas totales.
- reducción (biológica) de T<sub>4</sub> libre
- Hormona estimuladora del tiroides (TSH)

- Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)
- T<sub>3</sub> libre
- Glucosa
- Fenitoína
- Triglicéridos
- Ácido úrico
- Aclaramiento de creatinina.
- Interferencia analítica de:
  - Aumento: glucosa, paracetamol y proteínas totales.
  - Reducción: transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, CPK, LDH y proteínas totales.

#### Orina:

- Reducción (biológica) de estriol
- Reducción (interferencia analítica) de: ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico, estrógenos totales y glucosa.

#### Debidas a la Clorfenamina:

Puede interferir con las pruebas cutáneas que utilizan alérgenos, dando lugar a falsos negativos. Se recomienda suspender la medicación al menos 3 días antes de comenzar las pruebas.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Embarazo:**

El ácido acetilsalicílico atraviesa la barrera placentaria.

Los salicilatos sólo deben tomarse durante el embarazo tras una estricta evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de abortos y de malformaciones congénitas (incluyendo malformaciones cardíacas y gastrosquisis). Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debería administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea estrictamente necesario. Si se administra ácido acetilsalicílico durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debería ser la más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible.

Está contraindicado su uso durante el tercer trimestre del embarazo. Su administración en el tercer trimestre puede prolongar el parto y contribuir al sangrado maternal o neonatal y al cierre prematuro del ductus arterial.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

En condiciones normales, no necesitan administrarse en el embarazo dosis superiores a los 100 mg al día de ácido ascórbico y, en cualquier caso, siempre por indicación del médico. Aunque no hay evidencias de efectos perjudiciales, la seguridad fetal de dosis altas de vitamina C no ha sido establecida.

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. No se han realizado estudios controlados en humanos.

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



Couldina está contraindicada en el tercer trimestre del embarazo y no se debe utilizar durante el resto del embarazo excepto si el posible beneficio justificase algún riesgo potencial para el feto.

### **Lactancia:**

El ácido acetilsalicílico se excreta a través de la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante el período de lactancia debido al riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos.

El ácido ascórbico se distribuye a la leche.

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.

Couldina no se debe tomar durante la lactancia

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

Este medicamento puede producir somnolencia alterando la capacidad mental y/o física 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**

Debidas a su contenido en Ácido acetilsalicílico:

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Las reacciones adversas más características son las siguientes, clasificadas de acuerdo con 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):

Las reacciones adversas más características son:

|  |  |
|--|--|
| Trastornos de la sangre y sistema linfático:                       | Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):<br>- hipoprotrombinemia (con dosis altas).<br>Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):<br>- anemia                                 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:               | Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):<br>- espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.   |
| Trastornos gastrointestinales:                                     | Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):<br>- úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos. |
| Trastornos hepatobiliares:   | Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):<br>- hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).   |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:                         | Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):<br>- urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: | Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):<br>- síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos   |

|  |   |
|--|---|
|  | febriles, gripe o varicela. Ver sección 4.3). |
|--|---|

Después de tratamientos prolongados se han notificado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

|  |   |
|--|---|
| Trastornos psiquiátricos:  | - confusión   |
| Trastornos del sistema nervioso:                                   | - mareos  |
| Trastornos del oído y del laberinto:                               | - tinnitus, sordera                                 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:                     | - sudoración  |
| Trastornos renales y urinarios:                                    | - insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: | - cefalea   |

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.

En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Debidas a su contenido en Fenilefrina:

Durante el periodo de utilización de Fenilefrina se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

- Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiperglucemia.
- Trastornos del sistema nervioso: 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: 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: 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: disnea, distress respiratorio.
- Trastornos gastrointestinales: vómitos (con altas dosis).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: palidez en la piel, piloerección, sudoración incrementada.
- Trastornos renales y urinarios: disminución de la perfusión renal y probablemente reducción de la cantidad de orina, retención urinaria.
- Exploraciones complementarias: hipocaliemia, acidosis metabólica.

Reacciones adversas raras:

- Trastornos cardíacos: infarto de miocardio, arritmia ventricular.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: edema pulmonar (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles).
- Trastornos vasculares: hemorragia cerebral (a dosis elevadas generalmente o en individuos susceptibles).

Debidas a su contenido en clorfenamina:

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

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 (nauseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor epigástrico) que se pueden reducir con la administración junto con alimentos.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: aumento de la sudoración.
- Trastornos renales y urinarios: retención urinaria o dificultad al orinar.

Reacciones adversas menos frecuentes o raras:

- 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: tinnitus, laberintitis aguda.
- Trastornos vasculares: hipotensión, hipertensión, edema.
- Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: tensión en el pecho, sibilancias.
- 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.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los Sistemas de Farmacovigilancia y si fuera necesario suspender el tratamiento.

#### 4.9 Sobredosis

Sobredosificación de ácido acetilsalicílico: la estimulación del sistema nervioso central es más probable en niños y ancianos, causando ataxia, excitación, temblores, psicosis, alucinaciones, convulsiones e insomnio, también puede aparecer hiperpirexia; en adultos es más común la depresión del SNC, con somnolencia, coma, convulsiones, progresando a insuficiencia respiratoria y colapso cardiovascular.

Diagnóstico: Los síntomas del salicilismo -náuseas, vómitos, campanilleo, sordera, sudores, vasodilatación e hiperventilación, cefalea, visión borrosa y ocasionalmente diarrea- son indicios de sobredosis. La mayoría de estas reacciones son producidas por el efecto directo del compuesto. No obstante, la vasodilatación y los sudores son el resultado de un metabolismo acelerado.

Son comunes las alteraciones en el equilibrio ácido-base, lo que puede influir en la toxicidad de los salicilatos, cambiando su distribución entre plasma y tejidos. La estimulación de la respiración produce hiperventilación y alcalosis respiratoria. La fosforilación oxidativa deteriorada produce acidosis metabólica.

En el cuadro de intoxicación por salicilatos ocurren hasta cierto grado los dos síntomas, pero tiende a predominar el componente metabólico en los niños hasta los 4 años, mientras que en los niños mayores y adultos es más común la alcalosis respiratoria.

Son indicios de intoxicación aguda trastornos neurológicos, tales como la confusión, delirio, convulsiones y coma.

Signos de salicismo aparecen cuando las concentraciones plasmáticas de salicilato sobrepasan 300 mg/l.

Se necesitan medidas de apoyo para adultos con concentraciones plasmáticas de salicilato de más de 500 mg/l y para niños cuando las concentraciones sobrepasan 300 mg/l.

Medidas terapéuticas y de apoyo: No hay antídoto contra la intoxicación por salicilatos. En el caso de una supuesta sobredosis, el paciente debe mantenerse bajo observación durante por lo menos 24 horas, puesto que durante varias horas pueden no ponerse en evidencia los síntomas y niveles de salicilato en sangre. Se trata la sobredosis con lavado gástrico, diuresis alcalina forzada y terapia de apoyo. Puede precisarse la restauración del equilibrio ácido-base junto con hemodiálisis, en los casos agudos.

Sobredosis de 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 cardíaco 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 cardíacas, 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.

Sobredosis de Ácido ascórbico:

La ingestión de dosis elevadas de ácido ascórbico puede ocasionar vómitos, náuseas, diarrea y otros efectos adversos mencionados en la sección 4.8. El tratamiento será sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Couldina combina el efecto analgésico y antipirético del ácido acetilsalicílico, que alivia el dolor, la fiebre y el malestar general, con el efecto antihistamínico de la clorfenamina, que previene el estornudo y elimina el lagrimeo, y con el vasoconstrictor fenilefrina, que ayuda a descongestionar los conductos nasales.

El ácido acetilsalicílico pertenece al grupo de fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

El efecto analgésico del ácido acetilsalicílico se realiza periféricamente a causa de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, lo que impide la estimulación de los receptores del dolor por la bradiquinina y otras sustancias. Asimismo, en el alivio del dolor son posibles efectos centrales sobre el hipotálamo.

### Ácido acetilsalicílico

El efecto antipirético parece ser debido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, aunque los núcleos del hipotálamo tienen un papel significativo en el control de estos mecanismos periféricos.

El ácido acetilsalicílico inhibe la formación del tromboxano A<sub>2</sub>, por la acetilación de la ciclooxigenasa de las plaquetas. Este efecto antiagregante es irreversible durante la vida de las plaquetas.

Datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico 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 acetil salicílico de liberación inmediata, se observó un descenso del efecto del ácido acetil salicílico 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 hidrocloreto

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 maleato:

La clorfenamina es un antihistamínico antagonista histamínérgico H<sub>1</sub>, que inhibe competitivamente estos receptores. Clorfenamina 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Los principios activos de Couldina son el ácido acetilsalicílico, la fenilefrina, la clorfenamina y el ácido ascórbico

### Acido acetilsalicílico

- Absorción: La absorción es completa tras la administración oral. El alimento disminuye la velocidad pero no el grado de absorción. La concentración plasmática máxima se alcanza, generalmente de 1 a 2 horas con dosis únicas.
- Distribución: El *ácido acetilsalicílico* y el ácido salicílico se unen parcialmente con las proteínas séricas, y principalmente con la albúmina. El valor normal de la unión a las proteínas del ácido salicílico es del 80 al 90%, administrado en concentraciones plasmáticas terapéuticas. El *ácido acetilsalicílico* y el ácido salicílico se distribuyen en el fluido sinovial, el sistema nervioso central y la saliva. El ácido salicílico cruza fácilmente la placenta, y a dosis altas, pasa a la leche materna.
- Metabolismo-Excreción: El *ácido acetilsalicílico* se convierte rápidamente en ácido salicílico con una vida media de 15-20 minutos, independientemente de la dosis. El ácido salicílico se excreta parcialmente inalterado, y se metaboliza parcialmente en conjugación con la glicina y el ácido glucurónico, y por oxidación. La tasa de formación de los metabolitos de la glicina y del ácido glucurónico es saturable. La vida media del ácido salicílico depende de la dosis. Se lleva a cabo la excreción renal del ácido salicílico y sus metabolitos por filtración glomerular y secreción tubular.

- Efectos según la edad: No existe ninguna diferencia significativa entre la farmacocinética observada en los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes.

#### Fenilefrina:

Fenilefrina es absorbida 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 maleato 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**

En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un incremento en la pérdida pre y post-implantación y la letalidad embrio-fetal. Además, aumenta la incidencia de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales recibiendo inhibidores de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo órgano genético.

En experimentos con animales ninguno de los componentes de este medicamento demuestra signos de potencial carcinogénico. Los largos años de experiencia en personas, incluso en administraciones a largo plazo, hablan claramente en contra de dicho riesgo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido cítrico anhidro (E-330)  
Hidrógenocarbonato de sodio (E-500ii)  
Carbonato sódico anhidro (E-500i)  
Citrato de sodio (E-331)  
Manitol (E-421)  
Povidona K 30 (E-1201)  
Glicina (E-640)  
Docusato de sodio  
Sacarina sódica (E-954ii)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C  
Mantener el envase perfectamente cerrado. Conservar en el envase original.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Couldina con Ácido Acetilsalicílico comprimidos efervescentes se envasa en tubos de aluminio recubiertos en su interior con resina epoxi, cerrados por tapón de polietileno que lleva gel de sílice. Contenido del tubo: 20 comprimidos.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

60.954

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

31 de enero de 1996/Octubre 2010

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2013