FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Velyntra 44 mg/56 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 44 mg de hidrocloruro de tramadol y 56 mg de celecoxib (como un cocristal de tramadol y celecoxib).

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 118,70 mg de manitol (E-421).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, alargados, con la inscripción "100" en una cara y "CTC" en la otra. Tamaño aproximado: 16,2 mm (largo) x 5,4 mm (ancho).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Velyntra está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor somático agudo de moderado a intenso que requiere la administración de tramadol y celecoxib (ver sección 5.1).

El dolor somático de moderado a intenso incluye, entre otros, el dolor posoperatorio (p. ej., cirugía ortopédica y traumatológica, o después de procedimientos quirúrgicos dentales) o dolor musculoesquelético (lesiones de músculos, de ligamentos, de tendones y de articulaciones).

4.2. Posología y forma de administración

Solo para el tratamiento a corto plazo del dolor agudo. El tratamiento se debe limitar siempre al periodo sintomático en el que se requiere estrictamente la combinación de tramadol y celecoxib.

Posología
La dosis recomendada es de 2 comprimidos (88 mg de hidrocloruro de tramadol/112 mg de celecoxib) tomados simultáneamente cada 12 horas durante el tiempo que se requiera para el alivio del dolor.

Los efectos adversos se pueden minimizar utilizando el medicamento durante el periodo más corto posible necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

No se debe exceder una dosis diaria total de 4 comprimidos, lo que corresponde a 176 mg de hidrocloruro de tramadol/224 mg de celecoxib.

Algunos pacientes pueden experimentar un alivio inadecuado del dolor cuando se acerca el momento de la siguiente dosis. Se aconseja valorar si deben recibir analgesia adicional, que no sea tramadol ni celecoxib.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y la eficacia del medicamento en pacientes pediátricos. Por lo tanto, no se debe utilizar en niños ni en adolescentes.
Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
La experiencia con celecoxib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada es limitada.
En pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de tramadol es lenta.

Dado que este medicamento contiene tramadol y celecoxib, se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y se debe valorar cuidadosamente su uso según las necesidades del paciente. El uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado (ver las secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática, la eliminación de tramadol es lenta.
La experiencia con celecoxib en pacientes con insuficiencia hepática moderada establecida con una albúmina sérica de 25-35 g/l se limita a pacientes cirróticos (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Como tanto tramadol como celecoxib se metabolizan ampliamente en el hígado, el tratamiento se debe ajustar en pacientes con insuficiencia hepática moderada.
Dado que este medicamento no está disponible en comprimidos de dosis menores, no se recomienda su administración a pacientes con insuficiencia hepática moderada. El uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado (ver las secciones 4.3 y 5.2).

Metabolizadores lentos por el CYP2C9
En los pacientes que se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos por el CYP2C9 (es decir, CYP2C9*3/*3), según su genotipo o su historia/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9 (como acenocumarol, fenitoína), la administración de celecoxib comienza con la mitad de la dosis más baja recomendada (ver sección 5.2).
Dado que este medicamento no está disponible en comprimidos de dosis menores de celecoxib, no se recomienda su administración a pacientes que se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos por el CYP2C9 (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Forma de administración
Vía oral.
Este medicamento se debe ingerir con una cantidad suficiente de líquido (p. ej., un vaso de agua).
Los comprimidos no se deben triturar ni masticar.
Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos.

Objetivos del tratamiento y suspensión del tratamiento
Antes de iniciar el tratamiento con Velyntra, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para el final del tratamiento, de conformidad con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no requiere terapia con tramadol, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento no se debe administrar en los siguientes casos:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tramadol no se debe administrar en los siguientes casos:
- Intoxicación alcohólica aguda, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o medicamentos psicotrópicos.
- En pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) o antes de que transcurran dos semanas desde su retirada.
- En pacientes con epilepsia que no esté adecuadamente controlada con tratamiento.
- Para su uso en el tratamiento de la abstinencia de narcóticos.

Celecoxib no se debe administrar en los siguientes casos:
- Hipersensibilidad conocida a las sulfamidas.
- Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI).
- Pacientes que hayan presentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores de la COX-2.
- En el embarazo y en mujeres en edad fértil, salvo que utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver sección 4.6).
- Lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).
- Insuficiencia hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥10).
- Pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado <30 ml/min.
- Enfermedad intestinal inflamatoria.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (clases funcionales II-IV según NYHA).
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- No exceder la dosis recomendada de este medicamento.
- No administrar este medicamento junto con otros medicamentos que contengan tramadol o celecoxib.
- Utilizar este medicamento durante el menor tiempo posible de acuerdo con los objetivos de tratamiento de cada paciente (ver sección 4.4).
- Al iniciar el tratamiento con este medicamento, hay que tener en cuenta la intensidad del dolor del paciente, la respuesta del paciente, la experiencia previa con tratamiento analgésico y los factores de riesgo de adicción, abuso y uso indebido.
- Supervisar estrechamente a los pacientes por si presentan depresión respiratoria, especialmente en las primeras 24-72 horas de iniciar el tratamiento.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de tramadol y celecoxib en niños ni en adolescentes. Por lo tanto, este medicamento no se debe utilizar en niños ni en adolescentes.

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones especiales descritas para tramadol y celecoxib como componentes individuales, considerando que este medicamento está indicado en el tratamiento de adultos a corto plazo.

Relacionadas con tramadol:

Trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)
La administración repetida de opioides puede inducir tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO), como tramadol. El uso repetido de tramadol puede provocar un trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor según aumenta la dosis y según se prolonga la duración del tratamiento con opioides. El abuso o el uso indebido intencionado de tramadol puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Antes de iniciar el tratamiento con Velyntra y durante el tratamiento, al contener tramadol, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos del TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej., solicitudes demasiado rápidas de reposición). Esto incluye la revisión del uso concomitante de opioides y psicofármacos (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Tramadol no es adecuado como tratamiento de sustitución en pacientes con dependencia de opioides. Aunque se trata de un agonista opioide, tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia a la morfina.

Síndrome serotoninérgico

Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes tratados con tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o con tramadol en monoterapia (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja observar atentamente al paciente, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento y de aumentar las dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, alteraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se considerará la interrupción del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos aporta por lo general una rápida mejoría.

Metabolismo por el CYP2D6

Tramadol se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Las estimaciones indican que hasta el 7 % de la población caucásica puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden ser una amenaza para la vida y muy rara vez mortales (ver sección 4.9). Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

Población	Porcentaje de prevalencia
Africana/Etíope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Norte de Europa	1 % a 2 %

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Convulsiones
Se han notificado convulsiones a dosis terapéuticas de tramadol y el riesgo puede aumentar a dosis que superen el límite superior de la dosis diaria habitual (400 mg de tramadol). A los pacientes con antecedentes de epilepsia o susceptibles de padecer convulsiones solo se les debe administrar tramadol si existe necesidad clínica evidente para ello. El riesgo de convulsiones puede aumentar en los pacientes que toman tramadol y medicamentos concomitantes que pueden reducir el umbral convulsivo (ver sección 4.5).

Opioides
En pacientes sensibles a los opiáceos, este medicamento únicamente se debe utilizar con precaución.

Tramadol se debe utilizar con precaución en pacientes con dependencia de opioides, en pacientes con traumatismo craneoencefálico, con presión intracraneal aumentada, con nivel de consciencia disminuido de origen desconocido y en pacientes propensos a trastornos convulsivos o en estado de shock.

La administración simultánea con otros opioides podría aumentar el riesgo y la gravedad de los acontecimientos adversos relacionados con los opioides (ver a continuación y secciones 4.5 y 4.8).

Depresión respiratoria
Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con depresión respiratoria, o si se administran de forma concomitante medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.5) o si se supera significativamente la dosis recomendada (ver sección 4.9), ya que no se puede descartar la posibilidad de depresión respiratoria en estas situaciones.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados:
El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no hay opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir tramadol de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja y la duración del tratamiento debe ser la más corta posible.

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño
Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides incrementa el riesgo de ACS en función de la dosis. Se debe considerar reducir la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

Insuficiencia suprarrenal
En ocasiones, los analgésicos opioides pueden provocar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere supervisión y tratamiento de reemplazo con glucocorticoides. Los síntomas de la insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir, por ejemplo, dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de tramadol y celecoxib en niños ni en adolescentes. Por lo tanto, este medicamento no se debe utilizar en niños ni en adolescentes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Uso posoperatorio en niños
En la bibliografía publicada se han descrito casos en los que tramadol administrado en el posoperatorio a niños tras una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño produjo acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor posoperatorio y se debe acompañar de una estrecha supervisión de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida la depresión respiratoria.

Niños con deterioro de la función respiratoria
No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardiacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, politraumatismos o que se hayan sometido a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

Abstinencia
Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Relacionadas con celecoxib:

Metabolismo por el CYP2D6
Celecoxib inhibe el CYP2D6. Aunque no es un inhibidor potente de esta enzima, puede ser necesario reducir la dosis de otras sustancias activas que se metabolizan por el CYP2D6 (ver sección 4.5).

Metabolizadores lentos por el CYP2C9
A los pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos por el CYP2C9 se les debe administrar celecoxib con precaución (ver sección 5.2).

Efectos gastrointestinales (GI)
Se han dado casos de complicaciones del aparato digestivo superior e inferior (perforaciones, úlceras o hemorragias), algunas de ellas con desenlace mortal, en pacientes tratados con celecoxib. Se recomienda precaución cuando se trate a pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales asociadas a los AINEs, pacientes de edad avanzada, pacientes tratados concomitantemente con otro AINE o medicamentos antiagregantes plaquetarios (como el ácido acetilsalicílico) o glucocorticoides, pacientes que consuman alcohol, o pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.
La administración conjunta de celecoxib con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas) incrementa adicionalmente el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales) de celecoxib.

No se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad GI entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico en comparación con AINE + ácido acetilsalicílico en los ensayos clínicos a largo plazo.

Uso concomitante con AINE
Se debe evitar el uso concomitante de celecoxib con un AINE diferente a la aspirina.

Efectos cardiovasculares
Se ha observado un incremento del número de eventos cardiovasculares (CV) graves, principalmente infarto de miocardio, en un estudio de larga duración controlado con placebo en sujetos con poliposis adenomatosa esporádica tratada con celecoxib a dosis de 200 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día, en comparación con placebo.

Dado que el riesgo cardiovascular de celecoxib se puede incrementar con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la menor duración de tratamiento posible y la dosis diaria eficaz más baja. Los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, se han asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares y trombóticos cuando se utilizan a largo plazo. No se ha

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

determinado la magnitud exacta del riesgo asociado a una dosis única, ni tampoco la duración exacta del tratamiento asociada a un aumento del riesgo. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del paciente de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.8).

A los pacientes que presenten factores de riesgo relevantes para el desarrollo de eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) solo se les debe administrar este medicamento tras una cuidadosa valoración.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de las enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, ya que no producen ningún efecto antiagregante plaquetario. Por ello, no se deben interrumpir el tratamiento antiagregante plaquetario.

Retención de líquidos y edema
Al igual que con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes tratados con celecoxib. Por lo tanto, este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente por cualquier otra razón, ya que la inhibición de las prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos. También se requiere precaución en pacientes en tratamiento con diuréticos o que presenten riesgo de hipovolemia.

Hipertensión
Al igual que con todos los AINEs, celecoxib puede dar lugar a hipertensión o empeorar la hipertensión ya existente, lo que puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares.
Por lo tanto, se debe controlar cuidadosamente la presión arterial al inicio y durante todo el curso del tratamiento con este medicamento.

Efectos renales y hepáticos
La alteración de la función renal o hepática y, especialmente, la disfunción cardiaca son más probables en los pacientes de edad avanzada y, por tanto, se debe mantener una supervisión médica adecuada.
Los AINEs, incluido celecoxib, pueden causar toxicidad renal. Los ensayos clínicos con celecoxib han mostrado efectos renales similares a los observados con los AINEs utilizados como comparadores. Los pacientes con mayor riesgo de presentar toxicidad renal son aquellos con deterioro de la función renal, insuficiencia cardiaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.5). Se debe controlar cuidadosamente a estos pacientes durante el tratamiento con este medicamento.

Se han notificado algunos casos de reacciones hepáticas graves con celecoxib, incluidas hepatitis fulminante (algunas con desenlace mortal), necrosis hepática e insuficiencia hepática (algunas con desenlace mortal o que requirieron trasplante hepático). Entre los casos en los que se notificó el tiempo hasta la aparición de la reacción adversa, la mayoría de los acontecimientos hepáticos graves se desarrollaron en el primer mes tras el inicio del tratamiento con celecoxib (ver sección 4.8).
Si durante el tratamiento los pacientes presentan un deterioro de la función de los órganos y sistemas descritos anteriormente, se deben adoptar las medidas oportunas y considerar la suspensión del tratamiento con este medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad cutáneas y sistémicas
En muy raras ocasiones se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de celecoxib (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Se han comunicado también reacciones graves de hipersensibilidad (incluidos anafilaxia, angioedema y erupción cutánea medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS, por sus siglas en inglés] o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos) en pacientes tratados con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

celecoxib (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas o a cualquier medicamento pueden tener un mayor riesgo de reacciones cutáneas graves o reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3). Este medicamento se debe suspender a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Generales
Celecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Uso con anticoagulantes orales
Se han notificado acontecimientos hemorrágicos graves, algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes tratados de forma concomitante con acenocumarol. Se ha notificado un aumento del tiempo de protrombina (INR, cociente internacional normalizado) con el tratamiento concomitante. Por lo tanto, se debe supervisar cuidadosamente este parámetro en los pacientes que reciban acenocumarol/anticoagulantes orales cumarínicos, especialmente cuando se inicie el tratamiento con celecoxib o se modifique la dosis de celecoxib (ver sección 4.5). Se debe tener precaución cuando se combine celecoxib con acenocumarol u otros anticoagulantes orales, incluidos los anticoagulantes nuevos (p. ej., apixabán, dabigatrán y rivaroxabán).

Excipientes:
Este medicamento contiene 118,70 mg de manitol (E-421) por comprimido. Puede tener un ligero efecto laxante.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el posible impacto de las interacciones farmacológicas en el perfil de seguridad de este medicamento. Sin embargo, se deben tener en cuenta las notificadas para tramadol y para celecoxib.

Posibles interacciones relacionadas con tramadol:

Inhibidores de la MAO
Tramadol no se debe combinar con inhibidores de la MAO (ver sección 4.3). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina (meperidina). No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con tramadol que con los inhibidores de la MAO durante el tratamiento con tramadol.

Depresores del SNC
La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluidos el alcohol u otros opioides, puede potenciar los efectos adversos en el sistema nervioso central (ver sección 4.8).

El uso concomitante de tramadol con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o sustancias relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Las dosis de tramadol y la duración del uso concomitante se deben limitar (ver sección 4.4).

Inhibidores e inductores enzimáticos
La administración simultánea o previa de carbamazepina (un inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción. Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hasta la fecha que con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) es improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes.

Otras sustancias activas que se sabe que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol, ritonavir y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de esta interacción (ver sección 4.8).

Analgésicos agonistas/antagonistas
La combinación de agonistas/antagonistas mixtos (p. ej., buprenorfina, nalbufina, pentazocina) y tramadol no es aconsejable, ya que el efecto analgésico de un agonista puro puede verse en teoría reducido en tales circunstancias.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
Tramadol puede inducir convulsiones y aumentar la posibilidad de que los ISRS como fluoxetina o fluvoxamina, los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (como bupropión, mirtazapina y tetrahidrocannabinol) provoquen convulsiones (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Serotoninérgicos
El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), los inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

Derivados cumarínicos
Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., acenocumarol) debido a los casos de aumento del INR y equimosis en algunos pacientes.
Se desconoce el mecanismo que subyace a esta interacción.

Antagonistas 5-HT_3
En un número limitado de estudios, la administración antes o después de la cirugía del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT_3) aumentó la necesidad de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio. Aunque no se ha evaluado, sería esperable que otros antagonistas del receptor 5-HT_3 interactúen de forma similar con tramadol.

Posibles interacciones relacionadas con celecoxib:

Anticoagulantes
Se debe supervisar la actividad anticoagulante en pacientes que estén tomando acenocumarol u otros anticoagulantes, en especial durante los primeros días de tratamiento con celecoxib o cuando se cambie la dosis del mismo, puesto que estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, se debe supervisar cuidadosamente el tiempo de protrombina (INR) en aquellos pacientes que reciban anticoagulantes orales, concretamente en los primeros días de tratamiento con este medicamento (ver sección 4.4). Se han notificado acontecimientos hemorrágicos asociados a aumentos del tiempo de protrombina, algunos de ellos mortales, en pacientes, principalmente de edad avanzada, tratados con celecoxib al mismo tiempo que anticoagulantes orales como por ejemplo acenocumarol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Antihipertensivos
Los AINE pueden reducir el efecto de los medicamentos antihipertensivos, entre los que se incluyen los inhibidores de la ECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los diuréticos y los betabloqueantes. Como sucede con los AINE, cuando se combinan inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y/o diuréticos con un AINE, incluido celecoxib (ver sección 4.4), puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en algunos pacientes con la función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados, pacientes que toman diuréticos o pacientes de edad avanzada). Por lo tanto, la co-administración se debe realizar con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar hidratados de forma adecuada y se debe considerar el control de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante, así como de forma periódica a partir de entonces.

En un ensayo clínico de 28 días de duración en pacientes con hipertensión en estadio I y II controlada con lisinopril, la administración de celecoxib 200 mg dos veces al día produjo un aumento no clínicamente significativo, en comparación con placebo, de la media de la presión arterial sistólica o diastólica diaria, determinada mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas. Entre los pacientes tratados con celecoxib 200 mg dos veces al día, en la visita clínica final el 48 % se consideró como no respondedores a lisinopril (definidos como presión arterial diastólica >90 mmHg o aumento de la presión arterial diastólica >10 % respecto al valor inicial medida con esfigmomanómetro), frente a un 27 % de los pacientes tratados con placebo; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Ciclosporina y tacrolimus
La administración conjunta de AINE y ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o de tacrolimus, respectivamente. Se debe controlar la función renal cuando se co-administren celecoxib y alguno de estos medicamentos.

Ácido acetilsalicílico
Celecoxib se puede utilizar con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, pero no es un sustituto de este en la profilaxis cardiovascular. En los estudios presentados, al igual que otros AINE, cuando se administra celecoxib concomitantemente con ácido acetilsalicílico a dosis bajas, se ha observado un riesgo incrementado de ulceración gastrointestinal o de otras complicaciones gastrointestinales en comparación con la utilización de celecoxib solo.

Inhibición del CYP2D6
Celecoxib es un inhibidor del CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de esta enzima pueden aumentar cuando se utiliza celecoxib de forma concomitante. Ejemplos de medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 son los antidepresivos (tricíclicos e ISRS), neurolépticos, medicamentos antiarrítmicos, etc. Puede ser necesario reducir la dosis de los sustratos del CYP2D6, cuya dosis se establece individualmente, cuando se inicie el tratamiento con celecoxib o aumentarla si el tratamiento con celecoxib finaliza.

Inhibición del CYP2C19
Estudios *in vitro* han mostrado que celecoxib presenta un cierto potencial para inhibir el metabolismo catalizado por el CYP2C19. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo *in vitro*. Ejemplos de medicamentos que se metabolizan por el CYP2C19 son diazepam, citalopram e imipramina.

Metotrexato
En pacientes con artritis reumatoide, celecoxib no tuvo un efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética (aclaramiento plasmático o renal) de metotrexato (a las dosis usuales en reumatología). Sin embargo, se debe considerar una supervisión adecuada de la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se co-administren estos dos medicamentos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Litio
En voluntarios sanos, la administración conjunta de 200 mg de celecoxib dos veces al día con 450 mg de litio dos veces al día dio lugar a un aumento medio de un 16 % en la $C_{máx}$ y de un 18 % en el área bajo la curva (AUC) de litio. Por tanto, se debe controlar cuidadosamente a los pacientes en tratamiento con litio cuando se introduzca o se retire el tratamiento con celecoxib.

Anticonceptivos orales
En un estudio de interacción, celecoxib no mostró efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (1 mg de noretisterona/35 microgramos de etinilestradiol).

Glibenclamida/tolbutamida
Celecoxib no afecta a la farmacocinética de tolbutamida (substrato del CYP2C9) o de glibenclamida de forma clínicamente relevante.

Metabolizadores lentos por el CYP2C9
En aquellos pacientes que son metabolizadores lentos por el CYP2C9 y que presenten una exposición sistémica aumentada a celecoxib, el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP2C9, como fluconazol, podría llevar a un mayor aumento de la exposición a celecoxib. Estas combinaciones se deben evitar en aquellos pacientes que sean metabolizadores lentos conocidos por el CYP2C9 (ver secciones 4.2 y 5.2).

Inhibidores e inductores del CYP2C9
Dado que celecoxib se metaboliza predominantemente por el CYP2C9, se debe utilizar a la mitad de la dosis recomendada en pacientes que estén recibiendo fluconazol. El uso concomitante de una dosis única de 200 mg de celecoxib y de 200 mg una vez al día de fluconazol, un inhibidor potente del CYP2C9, dio lugar a un aumento medio del 60 % en la $C_{máx}$ y del 130 % en el AUC de celecoxib. El uso concomitante de inductores del CYP2C9, tales como rifampicina, carbamazepina y los barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de celecoxib.

Ketoconazol y antiácidos
No se ha observado que ketoconazol o los antiácidos afecten a la farmacocinética de celecoxib.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos relativos al uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales revelaron efectos sobre el desarrollo de los órganos, la osificación y la mortalidad embriofetal (ver sección 5.3). Se deben tener en cuenta los datos notificados para celecoxib y tramadol como componentes individuales.

Tramadol
No existen estudios adecuados y bien controlados con tramadol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales revelaron efectos sobre el desarrollo de los órganos, la osificación y la mortalidad neonatal a dosis tóxicas para la madre en ratas y conejos (ver sección 5.3). No se observaron efectos teratogénicos.

Celecoxib
Los estudios con celecoxib realizados en animales (ratas y conejos) han mostrado toxicidad para la reproducción, incluidas malformaciones (ver secciones 4.3 y 5.3). La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar negativamente al embarazo. Los datos de los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en los primeros meses del embarazo. Se desconoce el posible riesgo para el humano en el embarazo, pero no puede descartarse. Celecoxib, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir atonía uterina y cierre prematuro del ductus arterioso durante el último trimestre.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs, incluido celecoxib, pueden producir disfunción renal fetal que puede dar lugar a una reducción del volumen de líquido amniótico o a oligohidramnios en los casos graves. Estos efectos se pueden producir poco después del inicio del tratamiento y suelen ser reversibles.

Teniendo en cuenta lo anterior, este medicamento está contraindicado en el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas (ver secciones 4.3 y 4.4). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe suspender este medicamento.

Lactancia
No se han realizado ensayos controlados para estudiar la excreción de este medicamento en la leche humana. Se deben tener en cuenta los datos notificados para celecoxib y tramadol como componentes individuales.

Tramadol
Aproximadamente el 0,1 % de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por los lactantes del 3 % de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no se debe utilizar tramadol durante la lactancia o, como alternativa, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con tramadol.

Celecoxib
Celecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones similares a las del plasma (ver sección 5.3).
La administración de celecoxib a un número limitado de mujeres en periodo de lactancia ha mostrado una transferencia muy baja de celecoxib a la leche materna.

Teniendo en cuenta lo anterior, este medicamento no está recomendado en mujeres en periodo de lactancia, ya que no se ha estudiado la seguridad de este medicamento en niños lactantes ni en recién nacidos.

Fertilidad
Se deben tener en cuenta los datos notificados para celecoxib y tramadol como componentes individuales.

Tramadol
La farmacovigilancia post-comercialización, no sugiere que tramadol afecte a la fertilidad. Los estudios en animales no mostraron un efecto de tramadol sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

Celecoxib
De acuerdo con el mecanismo de acción, el uso de AINEs, incluido celecoxib, puede retrasar o prevenir la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado a infertilidad reversible en algunas mujeres.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Para este medicamento son aplicables los efectos conocidos para los componentes individuales, tramadol y celecoxib.

Tramadol
Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p. ej., conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o cuando se administran junto con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan somnolencia, mareos o alteraciones visuales mientras toman tramadol, o hasta que la capacidad para realizar estas actividades no se vea afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicotrópicos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Celecoxib
Los pacientes pueden presentar mareos, vértigo o somnolencia mientras toman celecoxib.

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan somnolencia, adormecimiento, mareos o alteraciones visuales mientras toman este medicamento, o hasta que la capacidad para realizar estas actividades no se vea afectada.

4.8. Reacciones adversas

Durante el programa de desarrollo clínico, un total de 811 sujetos fueron expuestos al medicamento en los 10 estudios clínicos realizados. En los estudios clínicos de fase III, 551 sujetos recibieron la dosis de 2 comprimidos del medicamento (88 mg hidrocloruro de tramadol/112 mg de celecoxib) cada 12 horas.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con este medicamento en los estudios clínicos fueron somnolencia, mareos, fatiga, náuseas y vómitos (muy frecuentes: ≥1/10).

Este medicamento presentó un perfil de seguridad cualitativo muy similar al de los componentes individuales (tramadol y celecoxib) cuando se administró en una posología similar para una indicación a corto plazo. Por este motivo, los riesgos previstos y las reacciones adversas al medicamento se deben basar en este conocimiento establecido. La información global sobre la naturaleza y la frecuencia de las reacciones adversas al medicamento ya están descritas para cada uno de los principios activos de este medicamento, aunque la mayoría de ellas no se observaron durante el desarrollo clínico.

Las reacciones adversas notificadas en la ficha técnica o resumen de las características del producto de las formulaciones orales individuales de celecoxib y tramadol se presentan en la tabla a continuación, de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (en cualquier indicación a corto o largo plazo).

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ≥1/10
Frecuentes ≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100
Raras ≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raras ≤1/10.000
Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**	
		Tramadol	**Celecoxib**
Infecciones e infestaciones	Sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infección del tracto urinario	--	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	--	Poco frecuentes
	Leucopenia	--	Raras
	Trombocitopenia	--	Raras
	Pancitopenia[1]	--	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	--	Frecuente
	Reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (p. ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico)	Raras	--
	Shock anafiláctico[1], reacción anafiláctica[1]	Raras	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Frecuencia no conocida	--
	Hipercalemia	--	Poco frecuentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Tramadol	Celecoxib
	Hiponatremia, cambios en el apetito	Raras	--
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones[1], confusión	Raras	Raras
	Alteración del sueño	Raras	--
	Insomnio	--	Frecuentes
	Delirio	Raras	--
	Ansiedad	Raras	Poco frecuentes
	Pesadillas, cambios en el estado de ánimo (normalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (normalmente supresión, ocasionalmente aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., conducta de decisión, trastornos de la percepción)	Raras	--
	Depresión	--	Poco frecuentes
	Dependencia	Frecuencia no conocida	--
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuentes	Frecuentes
	Cefalea[1]	Frecuentes	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Parestesia	Raras	Poco frecuentes
	Temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, coordinación anómala, síncope	Raras	--
	Trastornos del habla	Frecuencia no conocida	--
	Síndrome serotoninérgico	Frecuencia no conocida	--
	Hipertonía	--	Frecuentes
	Infarto cerebral[2]	--	Poco frecuentes
	Ataxia, disgeusia	--	Raras
	Hemorragia intracraneal (incluida hemorragia intracraneal mortal)[1], meningitis aséptica[1], epilepsia (incluido empeoramiento de la epilepsia)[1], ageusia[1], anosmia[1]	--	Muy raras
Trastornos oculares	Visión borrosa	Raras	Poco frecuentes
	Midriasis	Frecuencia no conocida	--
	Conjuntivitis[1]	--	Poco frecuentes
	Hemorragia ocular[1]	--	Raras
	Oclusión de la arteria retiniana[1], oclusión de la vena retiniana[1]	--	Muy raras
	Miosis	Raras	--
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos, hipoacusia[2]	--	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Efectos en la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular)[6]	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Bradicardia, aumento de la presión arterial	Raras	--
	Insuficiencia cardiaca	--	Poco frecuentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Tramadol	**Celecoxib**
	Infarto de miocardio[2]	--	Frecuentes
	Arritmia[1]	--	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión[2] (incluido empeoramiento de la hipertensión)	Raras	Muy frecuentes
	Embolia pulmonar[1], rubefacción[1]	--	Raras
	Vasculitis[1]	--	Muy raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos[4]	Disnea[2]	Raras	Frecuentes
	Rinitis, tos	--	Frecuentes
	Broncoespasmo[1]	--	Poco frecuentes
	Neumonitis[1]	--	Raras
	Hipo	Frecuencia no conocida	--
Trastornos gastrointestinales	Náuseas[1]	Muy frecuentes	Frecuentes
	Vómitos[2]	Frecuentes	Frecuentes
	Estreñimiento	Frecuentes	Poco frecuentes
	Boca seca	Frecuentes	--
	Arcadas	Poco frecuentes	--
	Irritación gastrointestinal (una sensación de opresión en el estómago, distensión)	Poco frecuentes	--
	Diarrea	Poco frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, disfagia[2]	--	Frecuentes
	Gastritis, estomatitis, inflamación gastrointestinal (incluido empeoramiento de la inflamación gastrointestinal), eructos	--	Poco frecuentes
	Hemorragia gastrointestinal[1]	--	Raras
	Úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera esofágica, úlcera intestinal, úlcera del intestino grueso, perforación intestinal, esofagitis, melenas, pancreatitis, colitis[1]	--	Raras
Trastornos hepatobiliares[5]	Función hepática anormal, enzimas hepáticas aumentadas (incluido un aumento de SGOT y SGPT)	--	Poco frecuentes
	Hepatitis[1]	--	Raras
	Insuficiencia hepática[1] (algunas veces mortal o que requiere trasplante hepático), hepatitis fulminante[1] (algunas con desenlace mortal), necrosis hepática[1], colestasis[1], hepatitis colestática[1], ictericia[1]	--	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sudoración	Frecuentes	--
	Prurito, erupción (incluye prurito generalizado)	Poco frecuentes	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Equimosis[1]	--	Poco frecuentes
	Alopecia, fotosensibilidad	--	Raras
	Dermatitis exfoliativa[1], eritema multiforme[1], síndrome de Stevens-Johnson[1], necrólisis epidérmica tóxica[1], reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)[1], pustulosis	--	Muy raras

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Tramadol	Celecoxib
	exantemática aguda generalizada (PEAG)[1], dermatitis bullosa[1]		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad motora	Raras	--
	Artralgia[1]	--	Frecuentes
	Espasmos musculares (calambres en la pierna)	--	Poco frecuentes
	Miositis[1]	--	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la micción (dificultad para orinar, disuria y retención urinaria)	Raras	--
	Insuficiencia renal aguda[1], hiponatremia[1]	--	Raras
	Nefritis tubulointersticial[1]	--	Muy raras
	Síndrome nefrótico[1], glomerulonefritis con lesión mínima[1]	--	Muy raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastorno menstrual[1]	--	Raras
	Infertilidad femenina (disminución de la fertilidad en mujeres)[3]	--	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuentes	--
	Sintomatología de tipo gripal, edema periférico/retención de líquidos	--	Frecuentes
	Edema facial, dolor torácico[1]	--	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Lesión (lesión accidental)	--	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Creatinina en sangre elevada, urea en sangre elevada	--	Poco frecuentes

[1] Las frecuencias se basan en un metanálisis acumulado de ensayos agrupados que representan una exposición de 38.102 pacientes.
[2] En relación con celecoxib: reacciones adversas al medicamento ocurridas en los ensayos de prevención de pólipos, en pacientes tratados con 400 mg al día de celecoxib en 2 ensayos clínicos de hasta 3 años de duración (los ensayos APC y PreSAP). Las reacciones adversas al medicamento enumeradas arriba para los ensayos de prevención de pólipos son únicamente aquellas que han sido previamente identificadas durante la farmacovigilancia, o que han ocurrido con más frecuencia que en los ensayos de artritis. Los datos agrupados de ambos ensayos indican que la tasa de exceso respecto al placebo para el infarto de miocardio fue de 7,6 acontecimientos por cada 1000 pacientes (poco frecuentes) y no hubo una tasa de exceso para el ictus (tipos no diferenciados) respecto al placebo.
[3] Las mujeres con intención de quedarse embarazadas están excluidas de todos los ensayos, por lo que la consulta de la base de datos de los ensayos para la frecuencia de este acontecimiento no era razonable.
[4] En relación con tramadol: también se ha notificado un empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido una relación causal.
[5] En relación con tramadol: en algunos casos aislados se ha notificado un aumento de los valores de las enzimas hepáticas con una relación temporal con el uso terapéutico de tramadol.
[6] Estas reacciones adversas pueden ocurrir especialmente con la administración intravenosa y en pacientes que están físicamente estresados.

Tramadol

Si se exceden considerablemente las dosis recomendadas y se administran de forma concomitante otros depresores centrales con tramadol (ver sección 4.5), se puede producir depresión respiratoria.

Se produjeron convulsiones epileptiformes principalmente tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo o inducir por ellos mismos convulsiones cerebrales (ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se pueden producir síntomas del síndrome de abstinencia a tramadol, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que se han observado en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, acúfenos y síntomas inusuales del SNC (es decir, confusión, ideas delirantes, despersonalización, desrealización, paranoia).

Dependencia farmacológica:
El uso repetido de tramadol puede provocar dependencia farmacológica, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia farmacológica puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

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: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis en los estudios clínicos. Se deben tener en cuenta los datos notificados para tramadol y celecoxib como componentes individuales.

Síntomas

Tramadol
En principio, en la intoxicación con tramadol, se esperan síntomas similares a los de otros analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, sedación y coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta llegar incluso al paro respiratorio.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

Celecoxib
No hay experiencia clínica de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis múltiples de hasta 1200 mg dos veces al día a sujetos sanos durante nueve días sin efectos adversos clínicamente significativos.

Tratamiento de la sobredosis

Tramadol
Se deben seguir las normas generales de manejo de emergencias para el mantenimiento de una vía aérea permeable (aspiración) y el soporte respiratorio y circulatorio, en respuesta a los síntomas. Se deben emplear otras medidas de apoyo (incluido oxígeno y vasopresores) en el manejo del shock circulatorio y el edema pulmonar, según se indique. El paro cardiaco o las arritmias requerirán medidas avanzadas de soporte vital. Se debe utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; las convulsiones se pueden controlar con diazepam. En una persona físicamente dependiente de los opioides, la administración de la dosis habitual recomendada del antagonista precipitará un síndrome de abstinencia agudo. La gravedad de los síntomas de abstinencia experimentados dependerá del grado de dependencia física y de la dosis del antagonista administrado. Si se decide tratar una depresión respiratoria grave en un paciente físicamente dependiente, la administración del antagonista se debe iniciar con cuidado y mediante un ajuste con dosis menores a las habituales del antagonista.

Tramadol se elimina mínimamente del suero mediante hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con tramadol con hemodiálisis o hemofiltración solamente es inadecuado para la desintoxicación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En caso de intoxicación con formulaciones orales, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante lavado gástrico solo se recomienda en las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol.

Celecoxib
En caso de sospecha de sobredosis, se debe proporcionar una atención médica de apoyo adecuada, p. ej., mediante la eliminación del contenido gástrico, la supervisión clínica y, si es necesario, la instauración de un tratamiento sintomático. Es poco probable que la diálisis sea un método eficaz de eliminación de medicamentos debido a la alta unión a proteínas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: tramadol y celecoxib, código ATC: N02AJ16.

Mecanismo de acción
Este medicamento es un cocristal de tramadol, un agonista opioide e inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, y celecoxib, un antiinflamatorio no esteroideo inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en una proporción molecular 1:1. Por esto, cabe esperar un mecanismo de acción complementario (analgesia multimodal) de este medicamento.

La estructura de cocristal modifica la velocidad y magnitud de absorción de cada principio activo en comparación con los observados para los componentes individuales administrados separada o simultáneamente, optimizando el perfil farmacocinético (PK) de cada principio activo (ver sección 5.2).

Tramadol
Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo de los receptores opioides μ, δ y κ, con mayor afinidad por el receptor μ. Otros mecanismos que pueden contribuir a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, dosis analgésicas de tramadol durante un amplio intervalo no tienen ningún efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos en el sistema cardiovascular tienden a ser leves. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es de 1/10 (un décimo) a 1/6 (un sexto) de la potencia de la morfina.

Celecoxib
Celecoxib es un inhibidor selectivo oral de la COX-2 dentro del intervalo de dosis clínicas (200-400 mg al día). En este intervalo de dosis en voluntarios sanos no se observó una inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 (valorada como inhibición *ex vivo* de la formación de tromboxano B_2 [TxB_2]).

Efecto farmacodinámico
Los estudios preclínicos han demostrado un efecto sinérgico de los principios activos en un modelo de dolor posoperatorio (antialodinia mecánica y antihiperalgesia térmica) y un efecto aditivo en modelos de dolor visceral y de artritis.

Eficacia clínica y seguridad
La eficacia del cocristal de tramadol/celecoxib se ha evaluado en modelos de dolor somático moderado a intenso (dolor agudo posoperatorio tras la extracción de dos o más terceros molares incluidos que requerían extracción ósea y tras la corrección quirúrgica de hallux valgus con osteotomía del primer metatarsiano), en 2 estudios de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con comparador activo y placebo. Los estudios se realizaron en adultos (entre 18 y 79 años).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un estudio en 726 sujetos con dolor moderado a intenso tras la extracción de terceros molares incluidos que requerían extracción ósea, se evaluó la eficacia analgésica del medicamento (2 comprimidos (88 mg de hidrocloruro de tramadol/112 mg de celecoxib) cada 12 horas) frente a tramadol (100 mg cada 6 horas) y placebo con dosis múltiples (3 días). El medicamento mostró un efecto analgésico superior frente a placebo y tramadol según los resultados de la suma de las diferencias de la intensidad del dolor durante un intervalo de 4 horas (SPID 0-4) tras la primera dosis de la medicación del estudio, obteniéndose los siguientes resultados de SPID 0-4: Velyntra (71), tramadol (29) y placebo (-1). La superioridad analgésica del cocristal tramadol/celecoxib frente a tramadol y placebo se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento. Este medicamento también fue superior en la tasa de pacientes con una reducción del 50% en la intensidad del dolor y mostró un menor uso de la medicación de rescate a las 4 horas respecto a tramadol y placebo.

En otro estudio, 637 sujetos con dolor moderado a intenso tras ser sometidos a cirugía ortopédica (corrección quirúrgica de hallux valgus con osteotomía del primer metatarsiano) que recibieron tratamiento con dosis múltiples (2 días), el medicamento (2 comprimidos (88 mg de hidrocloruro de tramadol/112 mg de celecoxib) cada 12 horas) mostró un efecto analgésico superior frente a placebo, tramadol 50 mg cada 6 horas y celecoxib 100 mg cada 12 horas, en la variable primaria del estudio (SPID 0-48): Velyntra (139), tramadol (109), celecoxib (104) y placebo (75). Globalmente, los sujetos tratados con este medicamento requirieron menos medicación de rescate.

Adicionalmente, en un estudio clínico en un modelo de dolor no incluido en la indicación en sujetos con dolor moderado a intenso tras histerectomía (dolor visceral), el cocristal demostró superioridad frente a placebo así como no inferioridad frente a tramadol (100 mg cada 6 horas) o celecoxib (100 mg cada 12 horas) en la variable principal (SPID 0-4).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con este medicamento en todos los subgrupos de población pediátrica en el tratamiento del dolor agudo de moderado a intenso (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La velocidad y la magnitud de absorción de tramadol y celecoxib en este medicamento muestran diferencias en comparación con tramadol cápsulas duras de liberación inmediata o celecoxib cápsulas cuando dichos medicamentos se administran de forma individual y concomitante en estudios cruzados.

Dosis única

Los parámetros farmacocinéticos (PK) de tramadol, del metabolito activo de tramadol (M1) y de celecoxib tras la administración oral de dos comprimidos del medicamento (88 mg de hidrocloruro de tramadol/112 mg de celecoxib), de tramadol cápsulas duras de liberación inmediata, de celecoxib cápsulas, o de tramadol cápsulas duras de liberación inmediata y celecoxib cápsulas administrados de forma concomitante se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Parámetros PK tras la administración oral de dosis únicas en un estudio cruzado de cuatro periodos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Analito	*Parámetro PK**	*2 comprimidos de Velyntra (88 mg de tramadol HCl + 112 mg de celecoxib)*	*2 cápsulas de tramadol 50 mg (100 mg tramadol)*	*1 cápsula de celecoxib 100 mg (100 mg celecoxib)*	*2 cápsulas de tramadol 50 mg + 1 cápsula de celecoxib 100 mg (100 mg tramadol + 100 mg celecoxib)*
		n = 34	*n = 35*	*n = 35*	*n = 35*
Tramadol	$C_{máx}$ (ng/ml)	232 (20)	346 (23)	-	349 (24)
	$T_{máx}$ (h)$^{\$}$	2,7 (1,0-6,0)	1,8 (1,0-4,0)	-	1,8 (0,75-2,67)
	AUC_{0-t} (ng·h/ml)	2675 (30)	2979 (32)	-	3119 (28)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	2779 (31)	3061 (33)	-	3203 (30)
	$T_{½}$ (h)	7,0 (18)	6,3 (21)	-	6,4 (20)
Metabolito M1 de tramadol	$C_{máx}$ (ng/ml)	49 (43)	74 (42)	-	68 (36)
	$T_{máx}$ (h)$^{\$}$	4,0 (2,0-8,0)	2,3 (1,0-4,0)	-	2,0 (0,75-6,0)
	AUC_{0-t} (ng·h/ml)	713 (31)	852 (34)	-	844 (30)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	752 (30)	881 (33)	-	876 (29)
	$T_{½}$ (h)	7,8 (18)	7,1 (21)	-	7,3 (18)
Celecoxib	$C_{máx}$ (ng/ml)	351 (29)	-	449 (33)	284 (43)
	$T_{máx}$ (h)$^{\$}$	1,5 (1,0-5,0)	-	2,3 (1,0-5,0)	3,0 (1,0-12,0)
	AUC_{0-t} (ng·h/ml)	2445 (24)	-	3093 (23)	2856 (27)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	2756 (25)	-	3195 (23)	3121 (26)
	$T_{½}$ (h)	17 (46)	-	9 (30)	13 (39)

** Media aritmética (% Coeficiente de Variación);* $^{\$}$ Mediana (mínimo, máximo)

Dosis múltiple
Tras la administración del medicamento dos veces al día hasta un total de 15 dosis consecutivas (7,5 días), la relación de acumulación en estado estacionario de la $C_{máx}$ y del AUC_{τ} de tramadol (15ª dosis/1ª dosis) fue de 2,20 veces y 2,37 veces, respectivamente. La relación de acumulación en estado estacionario de la $C_{máx}$ y del AUC_{τ} de celecoxib (15ª dosis/1ª dosis) fue de 1,76 veces y 2,15 veces, respectivamente. En función de las concentraciones predosis, el estado estacionario se alcanzaría para tramadol, metabolito activo del tramadol (M1) y celecoxib tras quince dosis del medicamento (7,5 días).

La administración simultánea en formulaciones independientes de los 2 principios activos dio lugar a una inhibición de la absorción de celecoxib en sujetos sanos. Esta interferencia en la absorción de celecoxib se minimiza cuando tramadol y celecoxib se administran como cocristal, lo que lleva a un aumento más rápido de la concentración plasmática de celecoxib (Tabla 1).

No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta de tramadol y celecoxib en el medicamento.

Efecto de los alimentos
Cuando se administró este medicamento con una comida rica en grasas y calorías, la $C_{máx}$ y el AUC de tramadol y del metabolito activo del tramadol (M1) no se vieron significativamente afectadas. En el caso de celecoxib del cocristal, el $T_{máx}$ se retrasó aproximadamente 2,5 horas y dio lugar a un aumento de alrededor del 30 % en la $C_{máx}$ y el AUC, que fue similar al efecto de los alimentos descrito para el celecoxib cuando se administra en monoterapia. Este medicamento se puede administrar sin tener en cuenta las horas de las comidas.

Eliminación
La semivida de eliminación plasmática terminal media de tramadol fue de 7 horas y 9 horas tras la administración de dosis únicas y de dosis múltiples de este medicamento, respectivamente. La semivida de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

eliminación plasmática terminal media de celecoxib fue de 17 horas y 13 horas tras la administración de dosis únicas y de dosis múltiples de este medicamento, respectivamente.

Linealidad/No linealidad
La farmacocinética de tramadol y celecoxib es proporcional a la dosis en el intervalo de 44 mg de hidrocloruro de tramadol /56 mg de celecoxib a 88 mg de hidrocloruro de tramadol /112 mg de celecoxib de este medicamento en sujetos sanos.

A continuación se describe la farmacocinética de cada componente cuando se administra aisladamente:

Tramadol

Absorción
Tramadol se absorbe casi totalmente después de la administración oral de una única dosis y la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 70 %.

Distribución
Los datos sugieren una distribución efectiva y una elevada afinidad tisular en vista de los valores del volumen de distribución que son superiores al volumen corporal. Los valores de unión a las proteínas fueron del 4 al 20 %.

Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Tramadol y su derivado activo O-desmetilado se detectan en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0,1 % y 0,02 %, respectivamente, de la dosis administrada).

Biotransformación
El CYP2D6 hepático parece ser el principal responsable de la formación del O-desmetiltramadol, mientras que la formación del N-desmetiltramadol es catalizada por el CYP2D6 y el CYP3A4. Los productos de la O-desmetilación se conjugan con el ácido glucurónico. Solo el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Aproximadamente el 5-10 % de la población caucásica son metabolizadores lentos y tienen una actividad reducida de la enzima CYP2D6. Las concentraciones séricas de tramadol son mayores en los metabolizadores lentos que en los rápidos, mientras que la relación se invierte para O-desmetiltramadol.

La inhibición mediante fármacos de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, eritromicina) y CYP2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina, quinidina, ritonavir) que intervienen en la biotransformación de tramadol puede afectar a las concentraciones plasmáticas de tramadol o de su metabolito activo. Lo mismo ocurre con los inductores enzimáticos (p. ej., rifampicina, fenitoína).

Eliminación
Tramadol y sus metabolitos se excretan casi por completo por vía renal. La excreción urinaria acumulada constituye el 90 % de la radiactividad total de la dosis administrada.

Independientemente de la forma de administración, la semivida terminal ($t_{1/2,\beta}$) es de aproximadamente 6 horas. La semivida de O-desmetiltramadol es comparable a la de tramadol.

Pacientes de edad avanzada
La semivida se puede prolongar por un factor de 1,4 en pacientes mayores de 75 años.

Insuficiencia hepática
En caso de insuficiencia hepática y renal, la semivida puede prolongarse ligeramente. En pacientes con cirrosis hepática se han determinado semividas de eliminación de 13,3 + 4,9 h (tramadol) y 18,5 + 9,4 h (O-desmetiltramadol), y en un caso extremo 22,3 h y 36 h, respectivamente.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <5 ml/min), los valores fueron 11 + 3,2 h y 16,9 + 3 h, y en un caso extremo 19,5 h y 43,2 h, respectivamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Linealidad/No linealidad
Tramadol muestra un perfil farmacocinético lineal en el intervalo de dosis terapéuticas.
Sin embargo, la relación entre las concentraciones séricas y la acción analgésica es dependiente de la dosis, con grandes diferencias en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100-300 ng/ml.

Celecoxib

Absorción
Celecoxib se absorbe bien, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas después de aproximadamente 2-3 horas.
La administración con alimentos (comida rica en grasas) retrasa la absorción de celecoxib en aproximadamente 1 hora, lo que da lugar a un $T_{máx}$ de unas 4 horas y aumenta la biodisponibilidad en aproximadamente un 20 %.

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 97 % a concentraciones plasmáticas terapéuticas y el medicamento no se une de forma preferente a los eritrocitos.

Biotransformación
El metabolismo de celecoxib está mediado principalmente por el citocromo P450 2C9. Se han identificado tres metabolitos inactivos, en el plasma humano: un alcohol primario, el ácido carboxílico correspondiente y su conjugado glucurónido.

La actividad del citocromo P450 2C9 se reduce en personas con polimorfismos genéticos que ocasionan una actividad enzimática reducida, como los homocigotos del polimorfismo CYP2C9*3.

En un estudio farmacocinético de celecoxib 200 mg administrado una vez al día en voluntarios sanos, genotipados como CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 o CYP2C9*3/*3, la mediana de la $C_{máx}$ y del AUC_{0-24} de celecoxib el día 7 fue aproximadamente 4 veces y 7 veces mayor, respectivamente, en sujetos genotipados como CYP2C9*3/*3 en comparación con otros genotipos. En tres estudios de dosis única distintos, en los que participaron un total de 5 sujetos genotipados como CYP2C9*3/*3, el AUC_{0-24} de dosis única aumentó aproximadamente 3 veces en comparación con los metabolizadores normales. Se estima que la frecuencia del genotipo homocigoto *3/*3 es del 0,3-1,0 % entre los distintos grupos étnicos.

Los pacientes que se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos por el CYP2C9 en función de sus antecedentes/experiencia con otros sustratos del CYP2C9 deben recibir celecoxib con precaución (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada
No se encontraron diferencias clínicamente significativas en los parámetros PK de celecoxib entre pacientes de edad avanzada afroamericanos y caucásicos.

La concentración plasmática de celecoxib aumenta aproximadamente un 100 % en las mujeres de edad avanzada (>65 años).

Insuficiencia hepática
En comparación con los sujetos con función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática leve presentaron un aumento medio de la $C_{máx}$ del 53 % y del AUC del 26 % de celecoxib. Los valores correspondientes en los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron del 41 % y del 146 %, respectivamente. La capacidad metabólica en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se correlacionó mejor con sus valores de albúmina. El tratamiento se debe iniciar a la mitad de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (con albúmina sérica de 25-35 g/l). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (albúmina sérica <25 g/l) y celecoxib está contraindicado en este grupo de pacientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Insuficiencia renal
Existe poca experiencia con celecoxib en la insuficiencia renal. La farmacocinética de celecoxib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, pero es poco probable que cambie notablemente en estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal. Celecoxib está contraindicado en insuficiencia renal grave.

Eliminación
Menos del 1 % de la dosis se excreta sin alterar en la orina. La variabilidad inter-individual en la exposición a celecoxib es de aproximadamente 10 veces. Celecoxib presenta una farmacocinética independiente de la dosis y del tiempo en el intervalo de dosis terapéuticas. La semivida de eliminación es de 8 a 12 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 5 días de tratamiento.

Linealidad/No linealidad
Celecoxib presenta una farmacocinética independiente de la dosis y del tiempo en el intervalo de dosis terapéuticas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Velyntra
Los datos de los estudios preclínicos con este medicamento no mostraron toxicidades nuevas, diferentes de aquellas previamente descritas para tramadol o celecoxib, según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En conejas gestantes, la administración oral de tramadol y celecoxib en cocristal durante el periodo de organogénesis produjo muertes embriofetales y un aumento de la incidencia de defectos vertebrales a aproximadamente 4,7 y 0,11 veces la dosis máxima recomendada en humanos de Velyntra a 400 mg/día (176 mg de hidrocloruro de tramadol/224 mg de celecoxib) en función del AUC de tramadol y celecoxib, respectivamente.

Tramadol
Las evidencias de las pruebas *in vitro* e *in vivo* indican que tramadol no representa un riesgo genotóxico para los humanos. En un estudio de carcinogénesis en ratones se observó un aumento de la incidencia de tumores murinos comunes (pulmonares y hepáticos). En un estudio de carcinogénesis en ratas no se produjo ningún hallazgo de este tipo. No se cree que este hallazgo sugiera un riesgo para los humanos. En ratas, las dosis de tramadol a partir de 50 mg/kg/día produjeron efectos tóxicos en las madres y aumentaron la mortalidad neonatal. En las crías se produjeron retrasos en forma de trastornos de osificación y retraso en la apertura vaginal y ocular. En los conejos hubo efectos tóxicos en las madres a partir de 125 mg/kg y anomalías esqueléticas en las crías. No se observaron efectos en la fertilidad y el rendimiento reproductivo en el caso de tramadol en ratas.

Celecoxib
Los datos de seguridad de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, mutagénesis o carcinogénesis más allá de los abordados en otras secciones de la ficha técnica.

En conejos, celecoxib produjo un aumento de la incidencia de defectos septales ventriculares y alteraciones fetales cuando los animales fueron tratados durante toda la organogénesis. En ratas, la exposición a celecoxib durante el desarrollo embrionario temprano provocó pérdidas antes y después de la implantación, y redujo la supervivencia embriofetal. En un estudio peri y posnatal en ratas, se observó toxicidad en las crías.

Celecoxib se excretó en la leche de rata.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Laurilsulfato de sodio
Crospovidona
Manitol (E-421)
Estearil fumarato de sodio
Talco (E-553b)
Celulosa microcristalina (E-460i)
Copovidona

Recubrimiento con película
Opadry blanco II 85F18422 (poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio [E-171], polietilenglicol [E-1521], talco [E-553b]).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Este medicamento está disponible en blísteres de Alu/Alu. Tamaño de envase: 30 comprimidos recubiertos con película.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Passeig de la Zona Franca, 109
08038 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.051

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

Septiembre 2023

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios