



**XXVIII REUNIÓN ANUAL DA SOCIEDADE  
GALEGA DA DOR E COIDADOS PALIATIVOS**

# Píldoras farmacológicas en el tratamiento del dolor: **Cocristales farmacéuticos: el nuevo reto**

Anna Vaqué  
Sandra Díez

OCT 2024

¿Qué aportan los cocristales al  
desarrollo de nuevos  
medicamentos?

Del laboratorio



a la clínica

## Del laboratorio a la práctica clínica

ESTEVE

Área terapéutica  
dolor:

**Analgesia  
multimodal**

**Innovación**



# Identificar una necesidad no cubierta

¿Cuál es el manejo clínico actual del dolor y dónde es importante aportar novedades terapéuticas?

## Escala analgésica de la OMS

La estructuración principal de los tratamientos del dolor se realiza siempre en función de la potencia analgésica

**Cuando el dolor se intensifica, son habituales las combinaciones,** especialmente conservando el fármaco del escalón inferior.

 Intensidad de dolor

 Intensidad de dolor

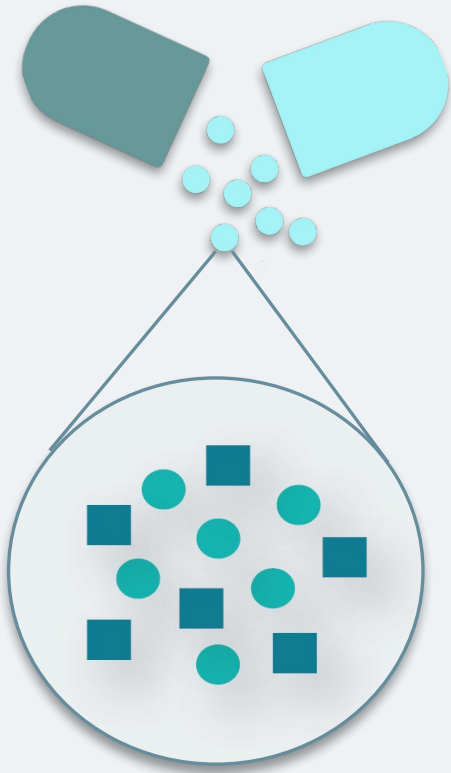


1. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 1996. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37896/9241544821.pdf?sequence=1>  
2. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/279700/9789241550390-eng.pdf?sequence=1>

¿Cuál es el manejo clínico actual del dolor agudo de intensidad moderada a intensa?

Opciones terapéuticas y combinaciones fijas con un opioide menor en el mercado español

| Opioides menores en monoterapia                        |
|--------------------------------------------------------|
| Tramadol                                               |
| Codeína                                                |
| Alternativas terapéuticas en combinación a dosis fijas |
| Tramadol/Paracetamol                                   |
| Tramadol/Dexketoprofeno                                |
| Codeína/Paracetamol                                    |
| Codeína/Ibuprofeno                                     |



**Combinación a  
dosis fijas**

¿Cuál es el manejo clínico actual del dolor agudo de intensidad moderada a intensa?

Opciones terapéuticas y combinaciones fijas con un opioide menor en el mercado español

| Opioides menores en monoterapia |
|---------------------------------|
| Tramadol                        |
| Codeína                         |

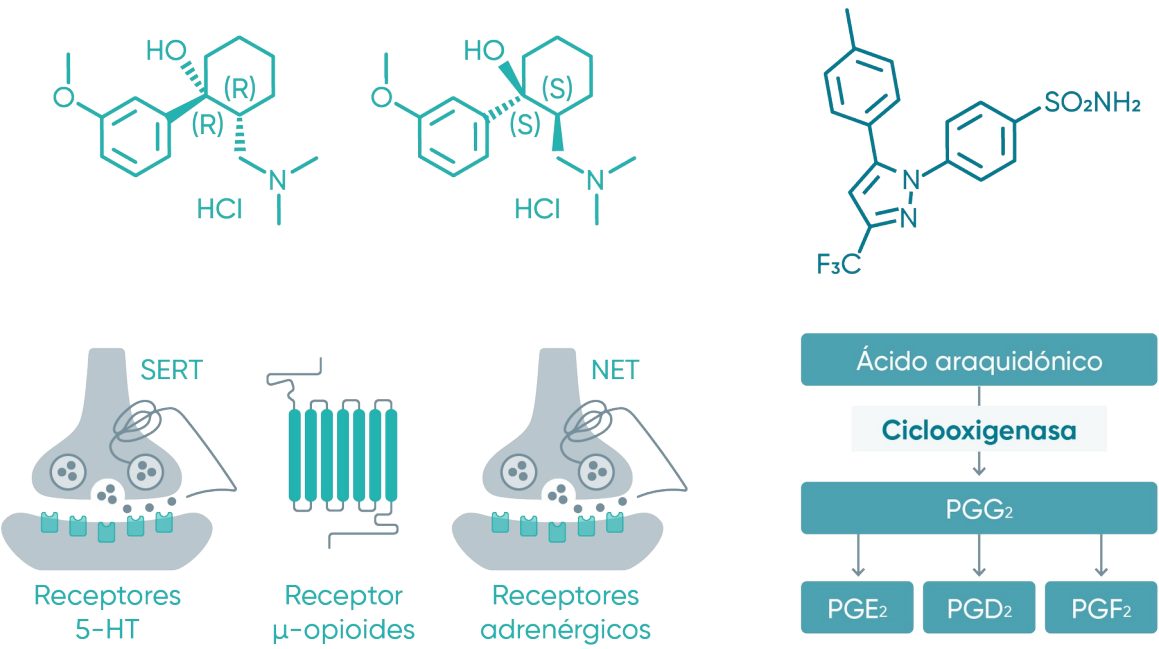
| Alternativas terapéuticas en combinación a dosis fijas |
|--------------------------------------------------------|
| Tramadol/Paracetamol                                   |
| Tramadol/Dexketoprofeno                                |
| Codeína/Paracetamol                                    |
| Codeína/Ibuprofeno                                     |

No hay combinación de un opioide menor con un COX-2

Mecanismos de acción de tramadol y celecoxib

Tramadol

Celecoxib



5-HT: 5-hidroxitriptamina; API: ingrediente farmacéutico activo; CTC: co-cristal de tramadol-celecoxib;  
NET: transportador de norepinefrina; PG: prostaglandina; SERT: transportador de serotonina.  
Almansa C, et al. J Pain Res. 2019;12:2679-2689.

Vías de analgesia

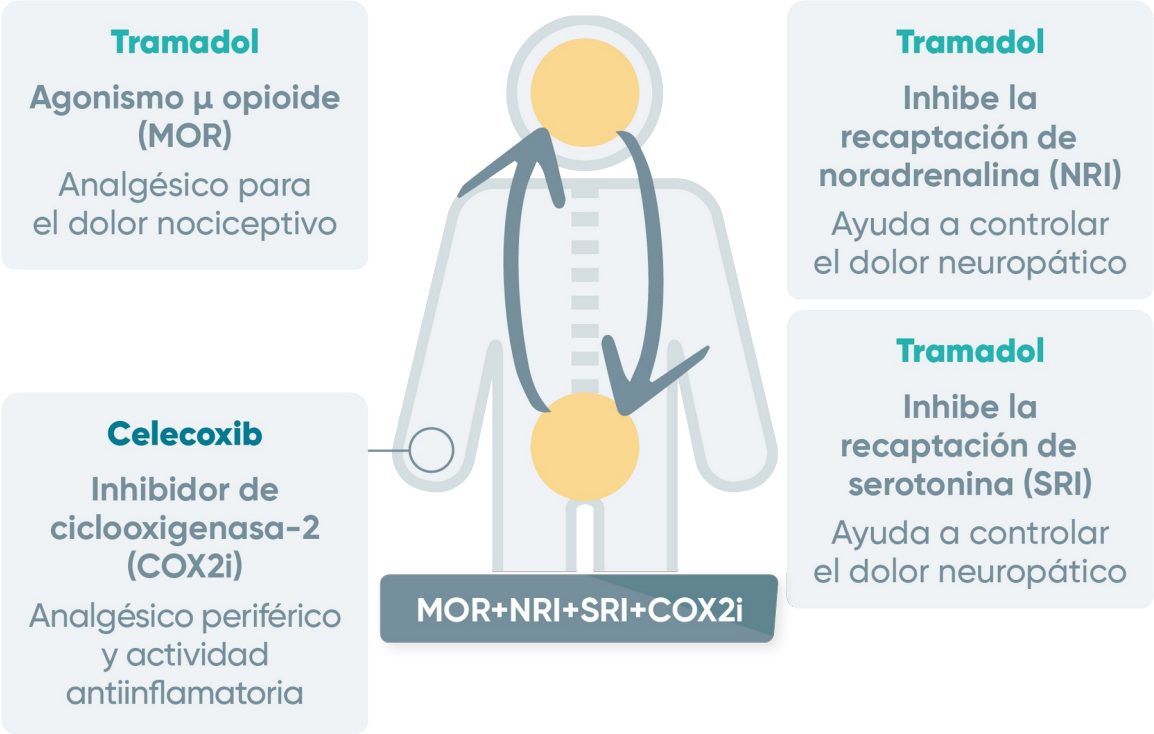


Imagen elaborada por ESTEVE PHARMACEUTICALS SA en base al texto de la publicación Almansa C, et al. J Pain Res. 2019;12:2679-2689.

# Innovación

¿Cómo podemos innovar en la combinación de dos principios activos?

**Celecoxib**

Baja solubilidad

+

**Innovación**



**Cocrystalización**

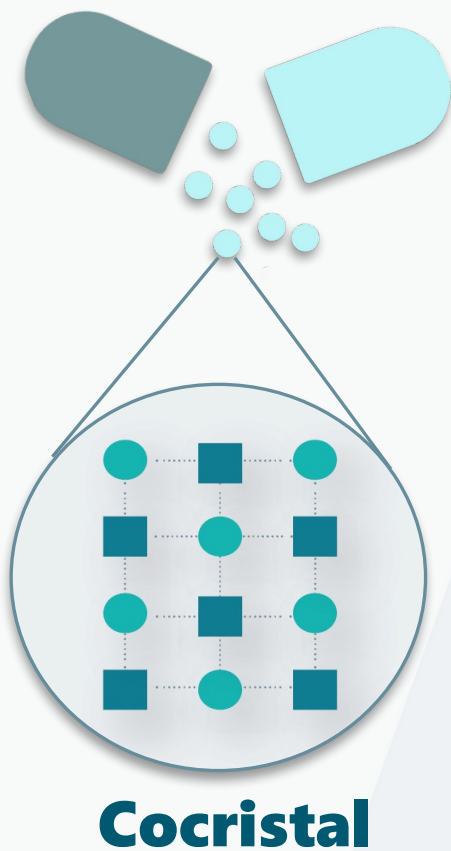
**NOVEDAD  
TERAPÉUTICA**



**Cocrystal** de tramadol y celecoxib (CTC)

**Primera combinación de  
un opioide menor con un COX-2**

# Cocristales farmacéuticos: ¿Qué son?



Es una **forma cristalina** que contiene más de un compuesto en su estructura<sup>1,2</sup>



Estas modificaciones tienen un **impacto a nivel clínico** que diferencia a los cocristales de las combinaciones abiertas<sup>1,2</sup>

1. Prohens, Rafel & Puigjaner, Cristina & Barbas, Rafa & Portell, Anna. (2019). Cocristales farmacéuticos: el nuevo reto. El farmacéutico. 42-54. 2. Parkes A, Ziaee A, O'Reilly E. Evaluating experimental, knowledge-based and computational cocrystal screening methods to advance drug-drug cocrystal fixed-dose combination development. Eur J Pharm Sci. 2024 Oct 9;203:106931. doi: 10.1016/j.ejps.2024.106931. Epub ahead of print. PMID: 39389169.

# Cocristales farmacéuticos: ¿Hay otros ejemplos en la industria?

## Cocristales API – cofórmero<sup>1</sup>

### Ciprallex®

Antideresivo: escitalopram oxalato / ácido oxálico

### Suglat® y Steglatro®

Diabetes tipo 2: sodio-glucosa / ipragliflozina-L-prolina  
ertugliflozina-L-piroglutámico

### Depakote®

Anticonvulsivo: ácido valproico / valproato de sodio

## Cocristales de clorhidrato de la fluoxetina

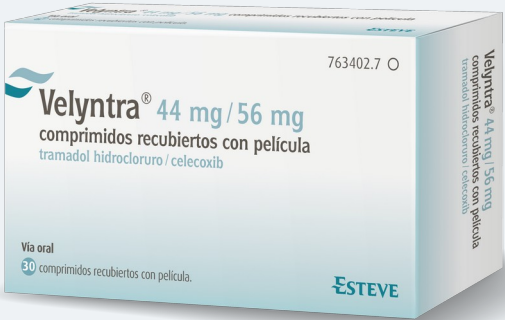
## Cocristales de carbamazepina

## Cocristales API –API<sup>2</sup>



### Entresto®

Sacubitrilo/valsartán 1:1: un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina

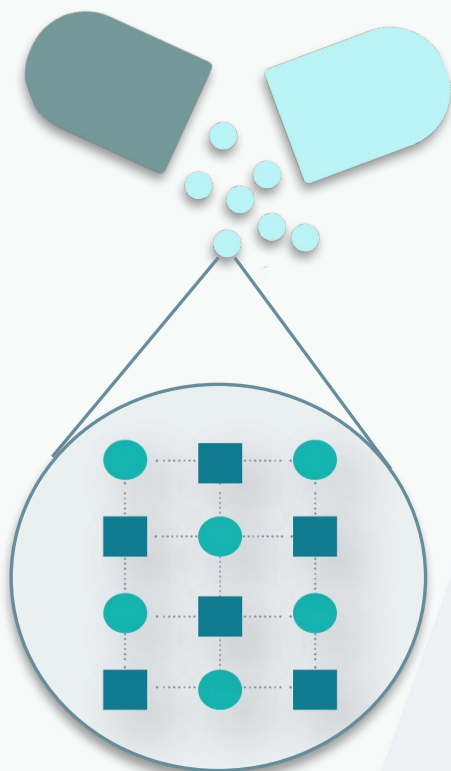


### Velyntra®

Cocrystal de tramadol/celecoxib 1:1  
44 mg hidrocloreto de tramadol  
56 mg celecoxib

1. Almansa C, Frampton CS, Vela JM, et al. Co-crystals as a new approach to multimodal analgesia and the treatment of pain. J Pain Res. 2019;12:2679-2689. 2. Parkes A, Ziaee A, O'Reilly E. Evaluating experimental, knowledge-based and computational cocrystal screening methods to advance drug-drug cocrystal fixed-dose combination development. Eur J Pharm Sci. 2024 Oct 9;203:106931. doi: 10.1016/j.ejps.2024.106931. Epub ahead of print. PMID: 39389169.

# Cocristales farmacéuticos: ¿Qué pueden aportar?



## API –API Cocrystal

|                                   | Formulación | Disolución                                                                                                                         | Farmacocinética                                                                                                                  | Objetivo clínico                                                                       |
|-----------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Combinación simple de dosis fijas |             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Misma que la de API 1 por sí solo</li> <li>Misma que la de API 2 por sí solo</li> </ul>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bioequivalente a la de API 1</li> <li>Bioequivalente a la de API 2</li> </ul>             | Mejora la eficacia con respecto a cualquiera de los API individuales                   |
| API-API Cocrystal                 |             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Diferente a la de API 1 por sí solo</li> <li>Diferente a la de API 2 por sí solo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Diferente farmacocinética vs API 1</li> <li>Diferente farmacocinética vs API 2</li> </ul> | Eficacia, seguridad y/o tolerabilidad mejoradas con respecto a los APIs solos o juntos |

API: ingrediente farmacéutico activo.

<https://public4.pagefreezer.com/content/FDA/01-01-2023T07:57/https://www.fda.gov/media/134714/download.1>

# Fases de Desarrollo y Valor diferencial de Velynta®

Desarrollo regulatorio

European development



Other European Agencies

AEMPS:  
4 Scientific Advices

U.S.A. development



Pre-IND meeting  
IND  
Pre-NDA meeting  
NDA

Other international Agencies

# ESTEVE comprometida con la innovación en dolor: Velyntra® I+D española

Desarrollo **pre**clínico de Velyntra® en dolor somático: ensayos **no** clínicos

Pharmacology studies



In primary pharmacodynamics efficacy studies, a significant synergistic analgesic effect was revealed. In secondary pharmacodynamics safety studies, no significant synergy between the individual components of Co-crystal E-58425 was observed

Pharmacokinetics studies



Abbreviated pre-clinical pharmacokinetic characterization of Co-crystal E-58425 to select the formulation for clinical development

Toxicology studies



4-week repeat-dose oral toxicity study and an embryo-foetal development toxicity study showed no modification nor potentiation of the toxicological profile of the individual active compounds, tramadol and celecoxib



# ESTEVE comprometida con la innovación en dolor: Velyntra® I+D española

## Desarrollo clínico de Velyntra® en dolor somático: ensayos clínicos

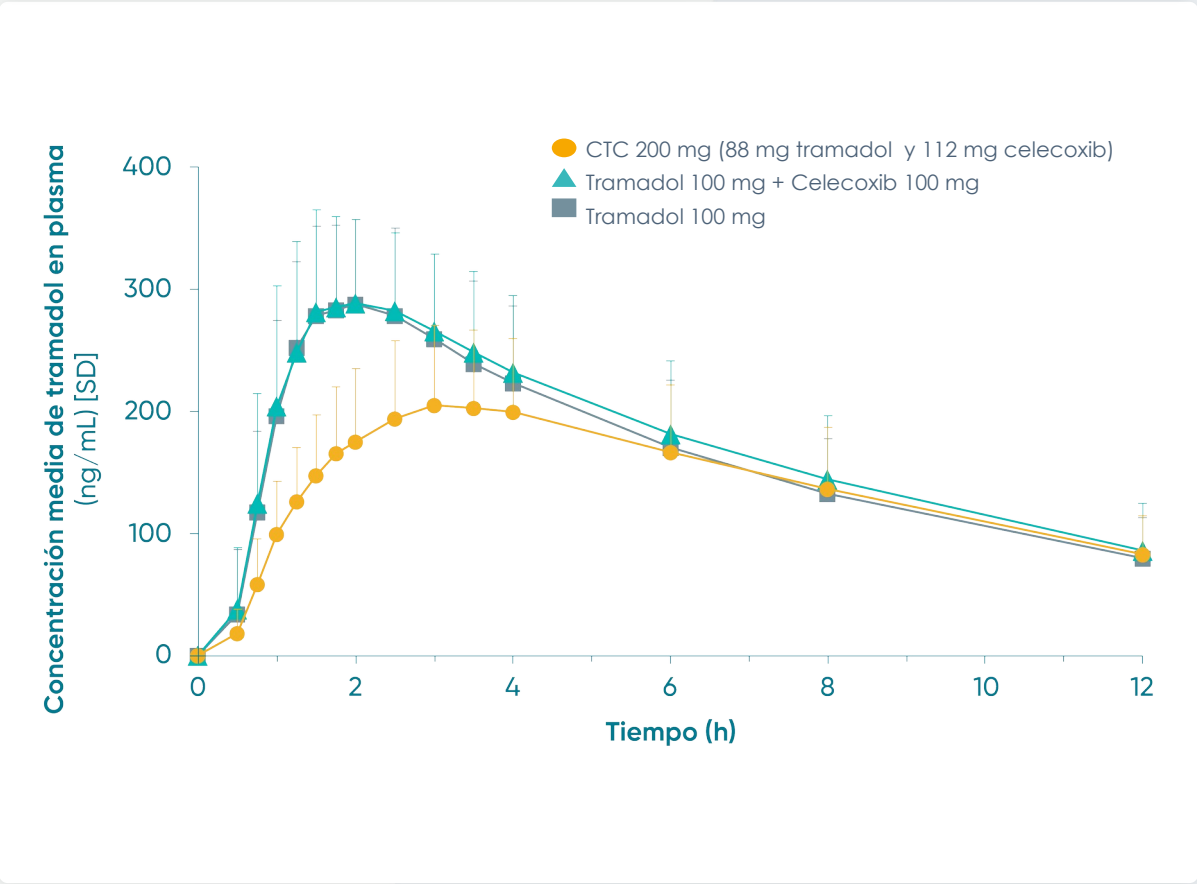
| Fase 1                                                                                                                                                         | Fase 2                                                                                                                                                                          | Fase 3                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>101</div> <div>Estudio de 4 periodos, biodisponibilidad de dosis única (EE. UU.)<br/>Cebrecos J, et al. Clin Ther. 2021;43(6):1051-1065</div>             | <div>201</div> <div>Estudio de búsqueda de dosis aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y activo (EU)<br/>López-Cedrún J, et al. Drugs R D. 2018;18(2):137-148</div> | <div>SUSA-301</div> <div>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y activo. Dolor post-quirúrgico moderado a intenso después de una bunionectomía con osteotomía (EE.UU.)<br/>Viscusi ER, et al. Pain Pract. 2023;23(1):8-22</div> |
| <div>102</div> <div>Estudio de 4 periodos, biodisponibilidad de dosis única (CA)<br/>Videla S, et al. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(12):2718-2728</div>         |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <div>103</div> <div>Estudio de 3 periodos, biodisponibilidad de dosis única (CA)<br/>Langford R, et al. Curr Med Res Opin. 2024;40(3):455-468</div>            |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <div>104</div> <div>Estudio cruzado de dos periodos, efecto alimentario con dosis única (CA)<br/>Encina G, et al. Clin Drug Investig. 2018;38(9):819-827</div> |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <div>105</div> <div>Estudio de 4 periodos, biodisponibilidad de dosis única (EE. UU.)<br/>Videla S, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(1):64-78</div>         |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <div>1501</div> <div>Estudio de biodisponibilidad con dosis única (EU)<br/>Dooner H, et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019;44(1):63-75</div>             |                                                                                                                                                                                 | <div>STARDOM-1</div> <div>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Dolor moderado a intenso después de cirugía oral (EU)<br/>Langford R, et al. Adv Ther. 2024;41(3):1025-1045</div>                                              |

Estudios que demostraron la farmacocinética diferencial

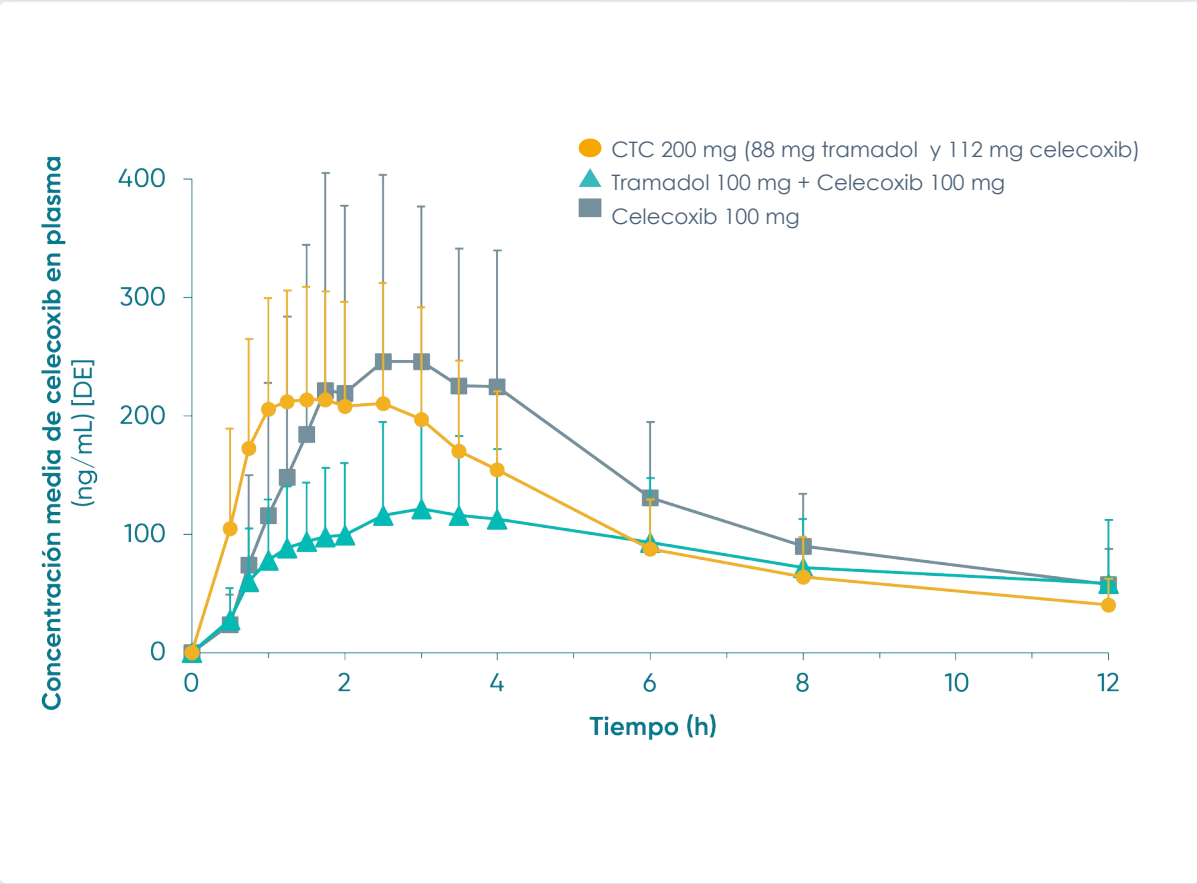


# Velyntra®, tiene una farmacocinética diferencial que hace que no sea sustituible por la combinación libre de sus principios activos<sup>1</sup>

Concentración media de **tramadol** en plasma versus tiempo después de una dosis única<sup>2</sup>

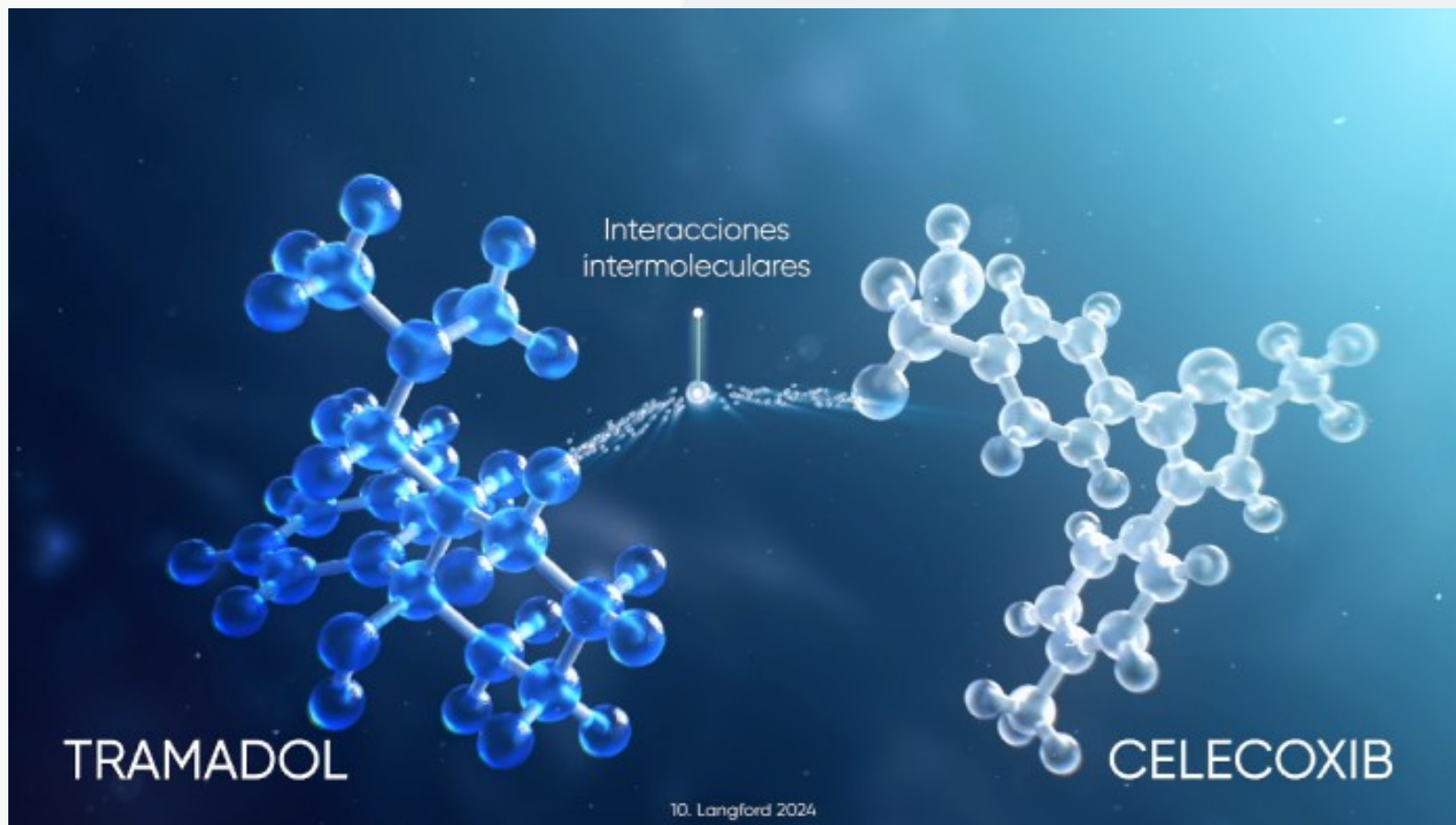


Concentración media de **celecoxib** en plasma versus tiempo después de una dosis única<sup>2</sup>



1. Langford R, Margarit C, Morte A, et al. Co-crystal of tramadol-celecoxib (CTC) for acute moderate-to-severe pain. Curr Med Res Opin. 2024;40(3):455-468. 2. Esteve. CTC (44 mg tramadol and 56 mg celecoxib tablet) for the Management of Acute Pain Severe Enough to Require an Opioid Analgesic [Internet]. 15 de enero 2020. Disponible en: <https://public4.pagefreezer.com/content/FDA/01-01-2023T07:57/https://www.fda.gov/media/134714/download>

# Mecanismo de acción



La cocrystalización **modifica las propiedades fisicoquímicas**, solubilidad y perfil de disolución, de los principios activos, **modificando su formulación y facilitando una liberación sincronizada<sup>1</sup>**



**VER VÍDEO**

Fase II – Diseño del estudio

Drugs R D (2018) 18:137–148  
<https://doi.org/10.1007/s40268-018-0235-y>

 CrossMark

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Co-crystal of Tramadol–Celecoxib in Patients with Moderate to Severe Acute Post-surgical Oral Pain: A Dose-Finding, Randomised, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Multicentre, Phase II Trial

N = 334

Extracción de ≥ 2 terceros molares impactados que requieren raspado de hueso

Criterios de valoración del estudio:

Eficacia

Alivio del dolor (SPID 0-8 h), uso de medicación de rescate, tasa de respuesta, tiempo hasta el alivio perceptible del dolor, tiempo hasta el alivio significativo del dolor, evaluación general del paciente de la medicación del estudio

Seguridad y tolerabilidad

EA, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, examen físico general, examen dental, bioquímica clínica, hematología, análisis de orina

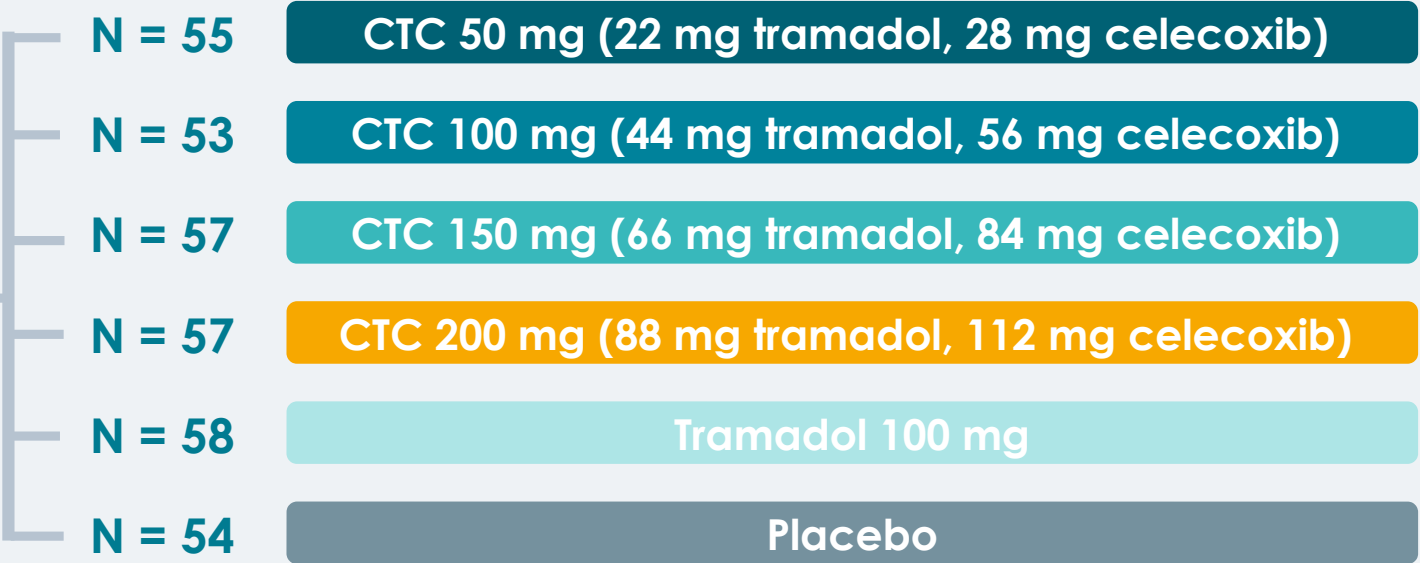
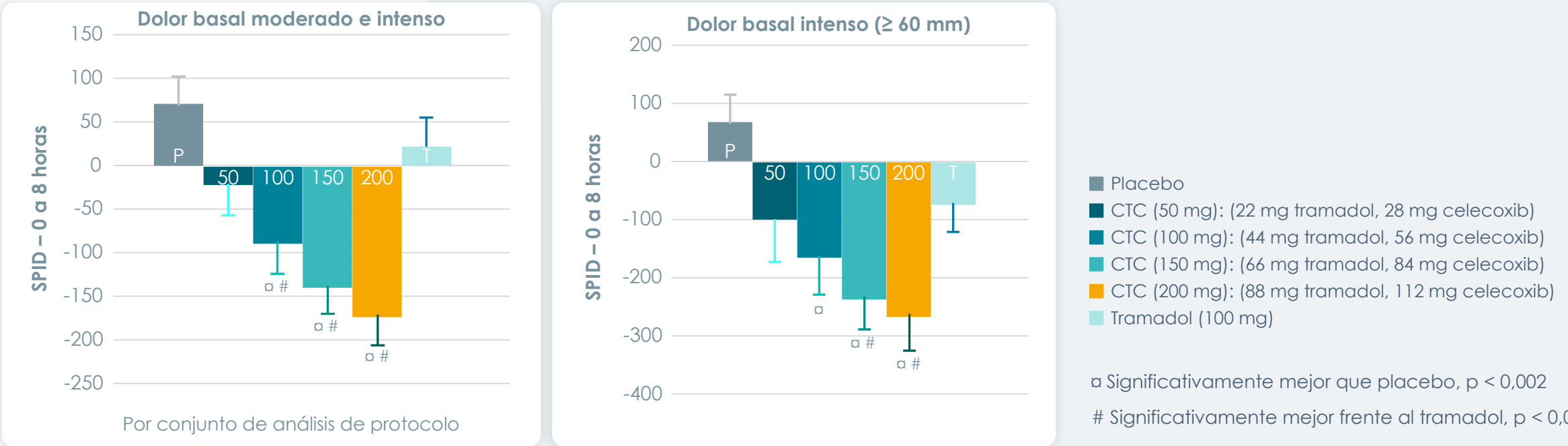


Imagen elaborada por ESTEVE PHARMACEUTICALS SA en base al texto de la publicación López Cedrún J, et al. Drugs R D. 2018;18(2):137-148

1. López-Cedrún J, Videla S, Burgueño M, et al. Co-crystal of Tramadol-Celecoxib in Patients with Moderate to Severe Acute Post-surgical Oral Pain: A Dose-Finding, Randomised, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Multicentre, Phase II Trial. Drugs R D. 2018;18(2):137-148

Fase II – CTC dio lugar a disminuciones dependientes de la dosis en la intensidad del dolor<sup>1</sup>

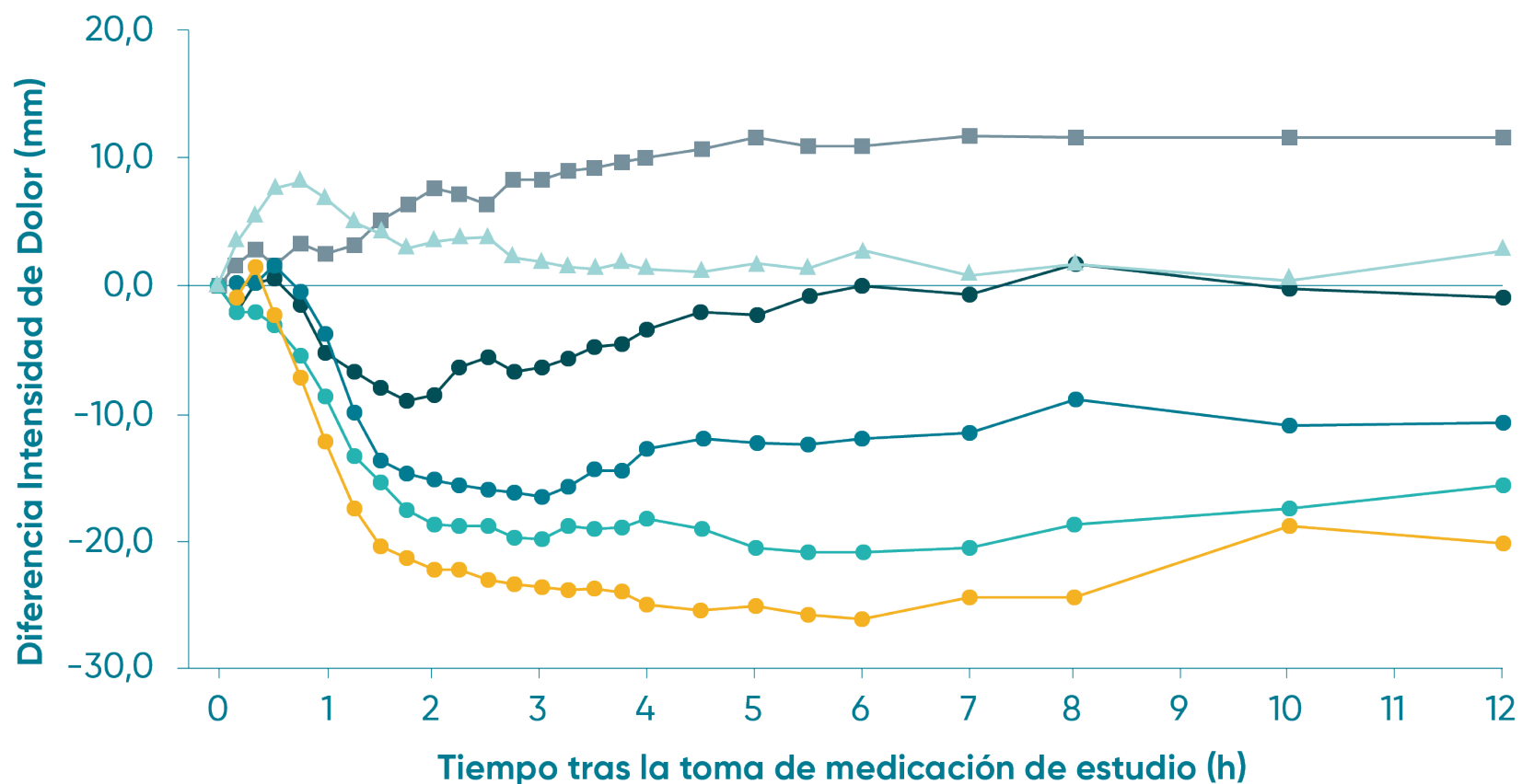
Criterio de valoración primario de eficacia: Suma de la diferencia de intensidad del dolor de 0 a 8 h (**SPID 0-8 h**).  
Media (S.E.M.) - SPID (mm x h) por grupo de tratamiento



Las disminuciones en la intensidad del dolor con **CTC 100 mg, 150 mg y 200 mg** fueron **significativamente mayores que con tramadol 100 mg o placebo ( $p \leq 0,02$ )<sup>1</sup>**

1. López-Cedrún J, Videla S, Burgueño M, et al. Co-crystal of Tramadol-Celecoxib in Patients with Moderate to Severe Acute Post-surgical Oral Pain: A Dose-Finding, Randomised, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Multicentre, Phase II Trial. Drugs R D. 2018;18(2):137-148

La intensidad del dolor también disminuyó durante 12 h en relación con placebo<sup>1</sup>



1. López-Cedrún J, Videla S, Burgueño M, et al. Co-crystal of Tramadol-Celecoxib in Patients with Moderate to Severe Acute Post-surgical Oral Pain: A Dose-Finding, Randomised, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Multicentre, Phase II Trial. Drugs R D. 2018;18(2):137-148

ESTEVE

Velyntra® demostró mayor analgesia que tramadol a dosis máxima con una menor dosis de opioide diaria y que tramadol y celecoxib a dosis diarias comparables<sup>1,2</sup>

|                                                                                                                        | Modelo de dolor                                                     | Brazos de tratamiento | Dosis diaria total          | Criterio de valoración primario                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <div>STARDOM-1</div> <div><div><div></div><div>2016-2018</div></div><div><div></div><div>UE / Canadá</div></div></div> | Extracciones de terceros molares con extracción de hueso<br>N = 726 | CTC 100 mg BID        | CTC: T (88 mg), C (112 mg)  | <div><div></div><div>SPID<sub>0-4</sub></div></div> |
|                                                                                                                        |                                                                     | CTC 150 mg BID        | CTC: T (132 mg), C (168 mg) |                                                     |
|                                                                                                                        |                                                                     | CTC 200 mg BID        | CTC: T (176 mg), C (224 mg) |                                                     |
|                                                                                                                        |                                                                     | Tramadol 100 mg QID   | T (400 mg)                  |                                                     |
|                                                                                                                        |                                                                     | Placebo QID           | Placebo                     |                                                     |
|                                                                                                                        |                                                                     | 72 h                  |                             |                                                     |

Aleatorización 2:2:2:1

Imagen elaborada por ESTEVE PHARMACEUTICALS SA en base al texto de la publicación Langford R, et al. Adv Ther. 2024;41(3):1025-1045

Adv Ther  
<https://doi.org/10.1007/s12325-023-02744-2>

ORIGINAL RESEARCH

Co-crystal of Tramadol-Celecoxib Versus Tramadol or Placebo for Acute Moderate-to-Severe Pain After Oral Surgery: Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (STARDOM1)

|                                                                                                          | Modelo de dolor                                    | Brazos de tratamiento | Dosis diaria total          | Criterio de valoración primario                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------|
| <div>SUSA-301</div> <div><div><div></div><div>2017</div></div><div><div></div><div>USA</div></div></div> | Cirugía de hallux valgus con osteotomía<br>N = 637 | CTC 200 mg BID        | CTC: T (176 mg), C (224 mg) | <div><div></div><div>SPID<sub>0-48</sub></div></div> |
|                                                                                                          |                                                    | Tramadol 50 mg QID    | T (200 mg)                  |                                                      |
|                                                                                                          |                                                    | Celecoxib 100 mg BID  | C (200 mg)                  |                                                      |
|                                                                                                          |                                                    | Placebo QID           | Placebo                     |                                                      |
|                                                                                                          |                                                    | 48 h                  |                             |                                                      |

Aleatorización 2:2:2:1

Imagen elaborada por ESTEVE PHARMACEUTICALS SA en base al texto de la publicación Viscusi ER, et al. Pain Pract. 2023;23(1):8-22. 2

RESEARCH ARTICLE

Celecoxib-tramadol co-crystal in patients with moderate-to-severe pain following bunionectomy with osteotomy: A phase 3, randomized, double-blind, factorial, active- and placebo-controlled trial

1. Langford R, Pogatzki-Zahn EM, Morte A, et al. Co-crystal of Tramadol-Celecoxib Versus Tramadol or Placebo for Acute Moderate-to-Severe Pain After Oral Surgery: Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (STARDOM1). Adv Ther. 2024;41(3):1025-1045. 2. Viscusi ER, de Leon-Casasola O, Cebrecos J, et al. Celecoxib-tramadol co-crystal in patients with moderate-to-severe pain following bunionectomy with osteotomy: A phase 3, randomized, double-blind, factorial, active- and placebo-controlled trial. Pain Pract. 2023;23(1):8-22

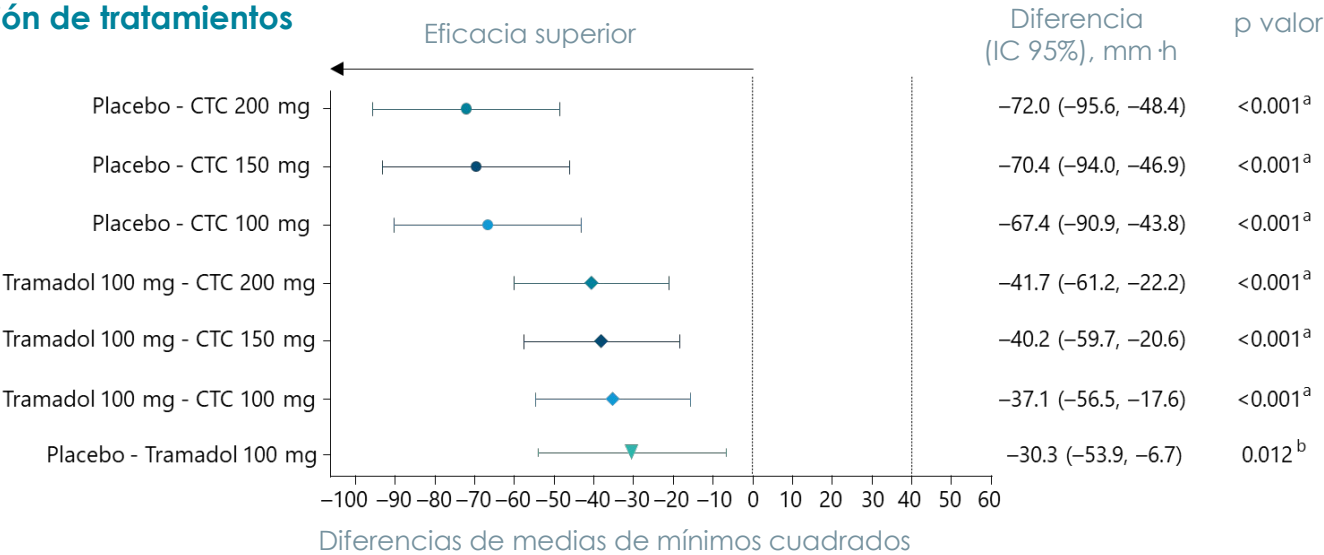
# Resultados: Variable principal de los estudios pivotaes fase III para dolor somático, STARDOM-1<sup>1</sup>

Velyntra® demostró mayor analgesia que tramadol a dosis máxima con una menor dosis de opioide diaria

Imagen elaborada por ESTEVE PHARMACEUTICALS SA en base al texto de la publicación Langford R, et al. Adv Ther. 2024;41 (3):1025-1045

SPID<sub>0-4</sub> (FAS)

### Comparación de tratamientos



Langford R, Pogatzki-Zahn EM, Morte A, et al. Co-crystal of Tramadol-Celecoxib Versus Tramadol or Placebo for Acute Moderate-to-Severe Pain After Oral Surgery: Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (STARDOM1). Adv Ther. 2024;41 (3):1025-1045

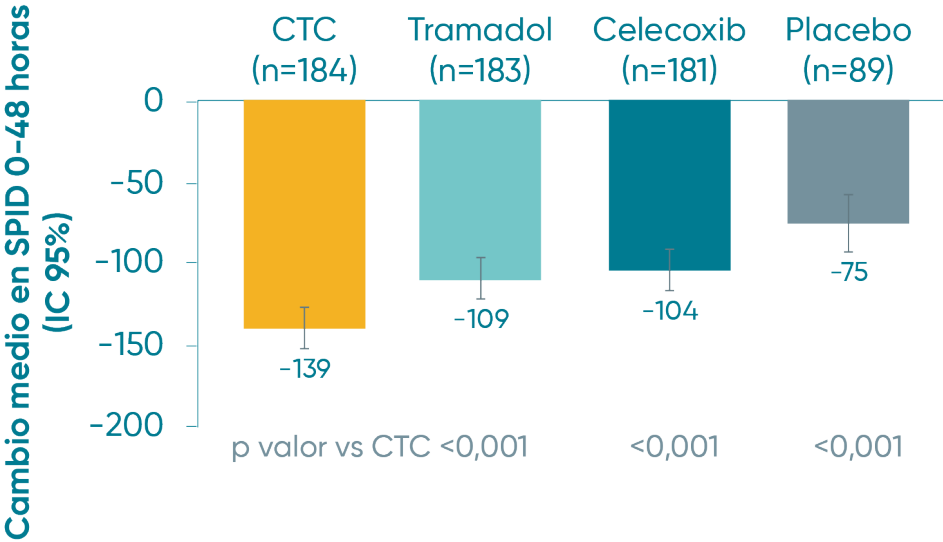
# Resultados: Variable principal de los estudios pivotaes fase III para dolor somático, SUSA-301<sup>1,2</sup>

Velyntra® demostró mayor analgesia que tramadol y celecoxib a dosis diarias comparables

|                                                                                                                                                                                                                                  | Modelo de dolor                                    | Brazos de tratamiento | Dosis diaria total          | Criterio de valoración primario                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>SUSA-301</div> <div><div> 2017</div><div> USA</div></div> | Cirugía de hallux valgus con osteotomía<br>N = 637 | CTC 200 mg BID        | CTC: T (176 mg), C (224 mg) | <div> SPID<sub>0-48</sub></div> |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    | Tramadol 50 mg QID    | T (200 mg)                  |                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    | Celecoxib 100 mg BID  | C (200 mg)                  |                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    | Placebo QID           | Placebo                     |                                                                                                                    |

48 h

Imagen elaborada por ESTEVE PHARMACEUTICALS SA en base al texto de la publicación Viscusi ER, et al. Pain Pract. 2023;23(1):8-22. 2



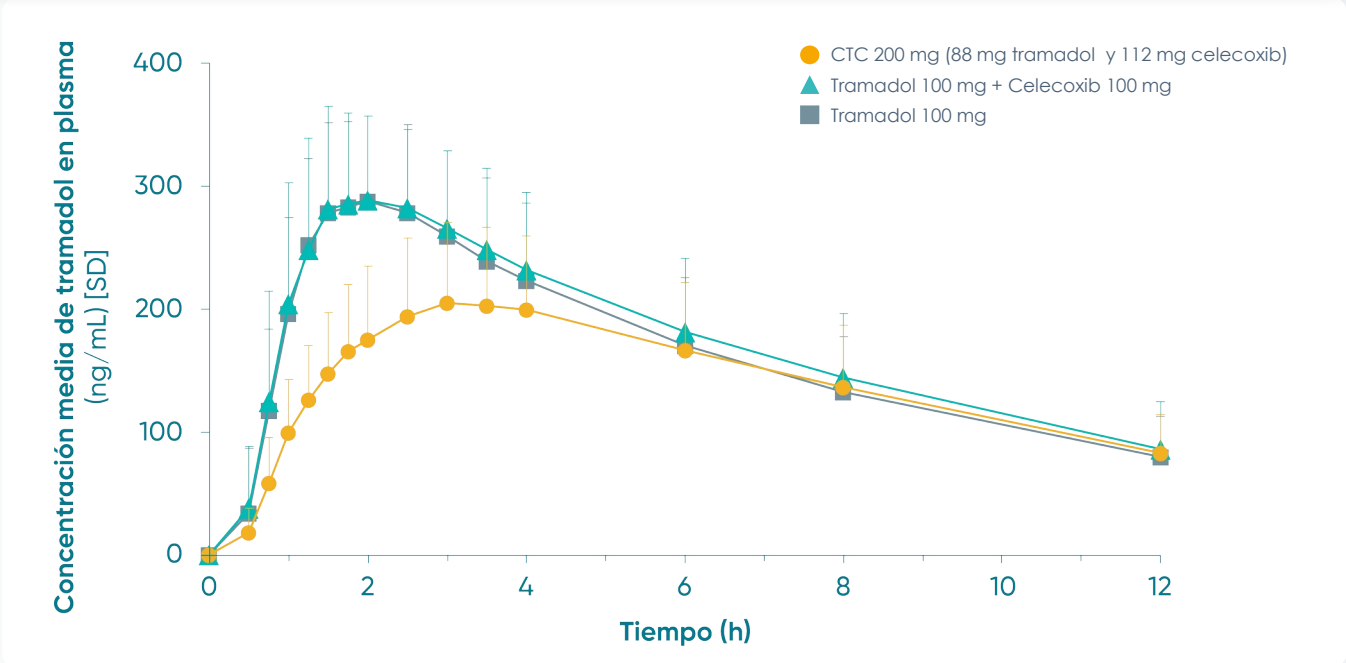
1. Viscusi ER, de Leon-Casasola O, Cebrecos J, et al. Celecoxib-tramadol co-crystal in patients with moderate-to-severe pain following bunionectomy with osteotomy: A phase 3, randomized, double-blind, factorial, active- and placebo-controlled trial. Pain Pract. 2023;23(1):8-22. 2. Esteve. CTC (44 mg tramadol and 56 mg celecoxib tablet) for the Management of Acute Pain Severe Enough to Require an Opioid Analgesic [Internet]. 15 de enero 2020. Disponible en: <https://public4.pagefreezer.com/content/FDA/01-01-2023T07:57/https://www.fda.gov/media/134714/download>.

ESTEVE

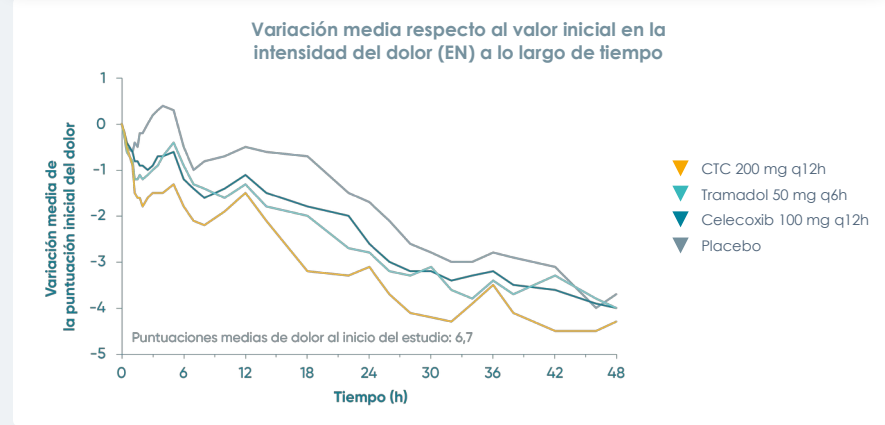
# Modificación en la PK de tramadol, para una mejor tolerabilidad con mayor eficacia frente a tramadol<sup>1,2,3</sup>

| EAs relacionados<br>n, (%) | CTC        | Tramadol   | Celecoxib | Placebo   |
|----------------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| SUSA-301                   | 69 (37,7)  | 89 (48,6)  | 40 (22,0) | 22 (24,7) |
| STARDOM-1                  | 120 (74,4) | 132 (82,5) | -         | 30 (36,1) |

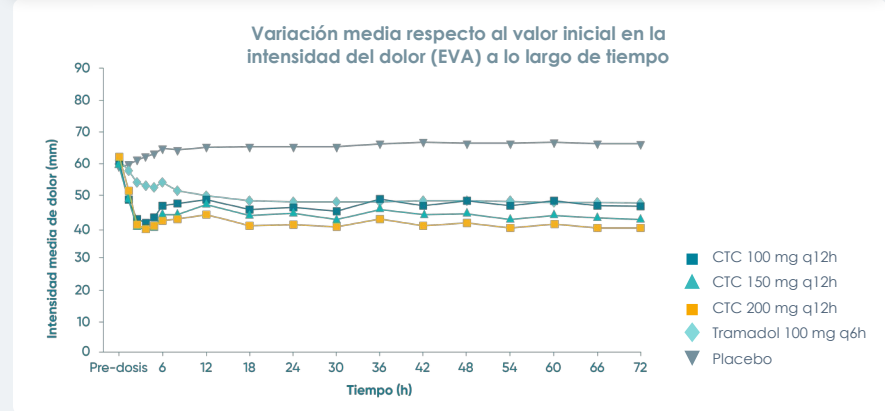
Concentración media de **tramadol** en plasma versus tiempo después de una dosis única<sup>1</sup>



SUSA-301<sup>2</sup>



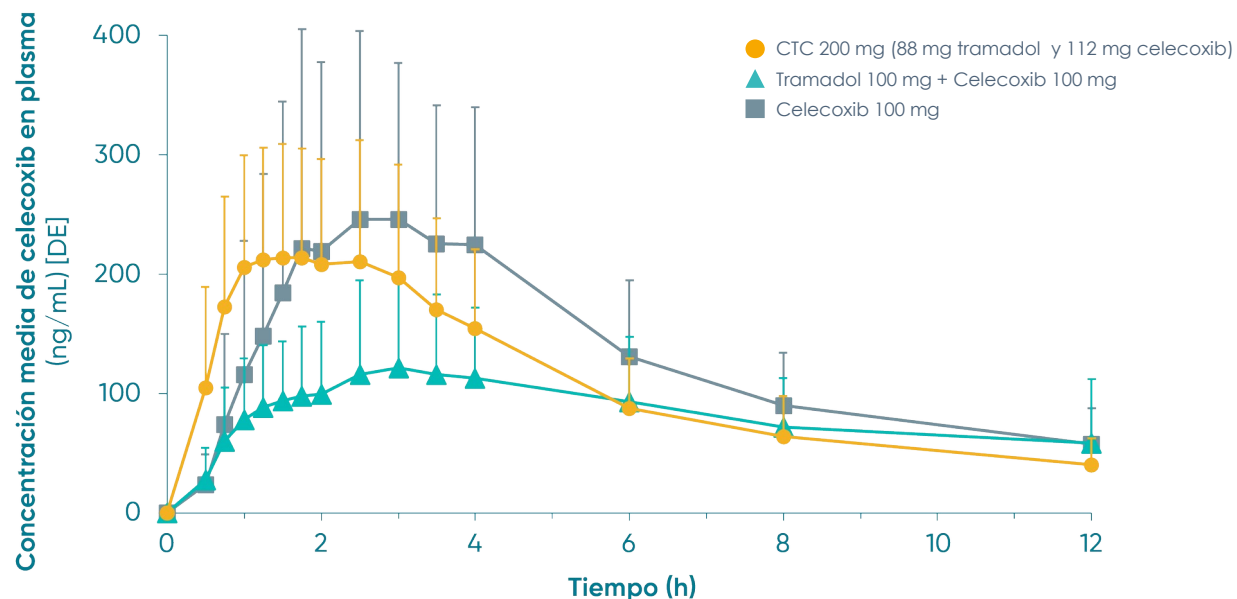
STARDOM-1<sup>3</sup>



1. Esteve. CTC (44 mg tramadol and 56 mg celecoxib tablet) for the Management of Acute Pain Severe Enough to Require an Opioid Analgesic [Internet]. 15 de enero 2020. Disponible en: <https://public4.pagefreezer.com/content/FDA/01-01-2023T07:57/https://www.fda.gov/media/134714/download>. 2. Viscusi ER, de Leon-Casasola O, Cebrecos J, et al. Celecoxib-tramadol co-crystal in patients with moderate-to-severe pain following unionectomy with osteotomy: A phase 3, randomized, double-blind, factorial, active- and placebo-controlled trial. Pain Pract. 2023;23(1):8-22. 3. Langford R, Pogatzki-Zahn EM, Morte A, et al. Co-crystal of Tramadol-Celecoxib Versus Tramadol or Placebo for Acute Moderate-to-Severe Pain After Oral Surgery: Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (STARDOM1). Adv Ther. 2024;41(3):1025-1045.

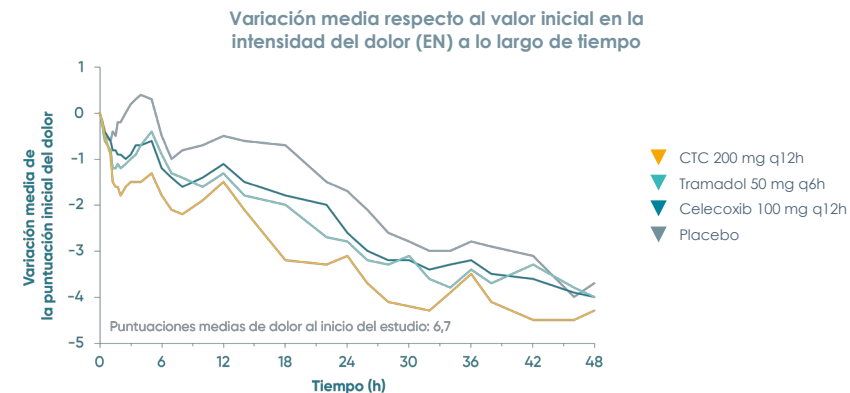
# Modificación en la PK de celecoxib, para una analgesia mayor y más rápida frente a los componentes por separado<sup>1,2,3</sup>

## Concentración media de celecoxib en plasma versus tiempo después de una dosis única<sup>1</sup>

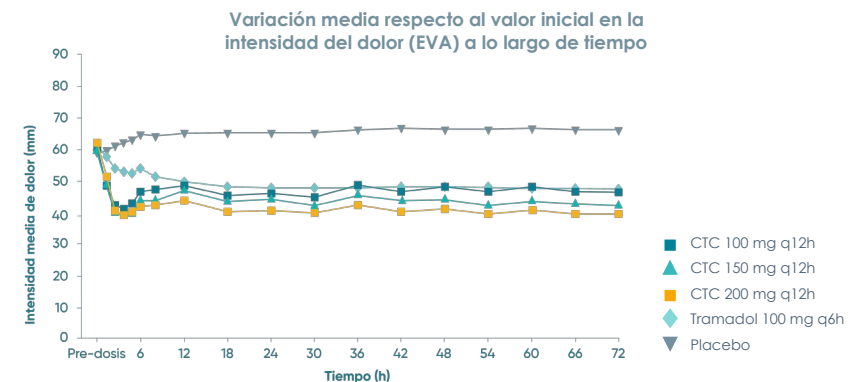


**Velyntra® (CTC)** tiene una farmacocinética única, que le hace **no sustituible** por la suma de los dos medicamentos por separado. Además, cuando tramadol y celecoxib se administran como combinación libre, se observa una interferencia en la absorción de celecoxib.<sup>4</sup>

## SUSA-301<sup>2</sup>



## STARDOM-1<sup>3</sup>



1. Esteve. CTC (44 mg tramadol and 56 mg celecoxib tablet) for the Management of Acute Pain Severe Enough to Require an Opioid Analgesic [Internet]. 15 de enero 2020. Disponible en: <https://public4.pagefreezer.com/content/FDA/01-01-2023T07:57/https://www.fda.gov/media/134714/download>. 2. Viscusi ER, de Leon-Casasola O, Cebrecos J, et al. Celecoxib-tramadol co-crystal in patients with moderate-to-severe pain following bunionectomy with osteotomy: A phase 3, randomized, double-blind, factorial, active- and placebo-controlled trial. Pain Pract. 2023;23(1):8-22. 3. Langford R, Pogatzki-Zahn EM, Morte A, et al. Co-crystal of Tramadol-Celecoxib Versus Tramadol or Placebo for Acute Moderate-to-Severe Pain After Oral Surgery: Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (STARDOM1). Adv Ther. 2024;41(3):1025-1045; 4. Langford R, Margarit C, Morte A, et al. Co-crystal of tramadol-celecoxib (CTC) for acute moderate-to-severe pain. Curr Med Res Opin. 2024;40(3):455-468.

# Velyntra® presenta un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad que tramadol 200 mg diario (50 mg cada 6h)<sup>2</sup>

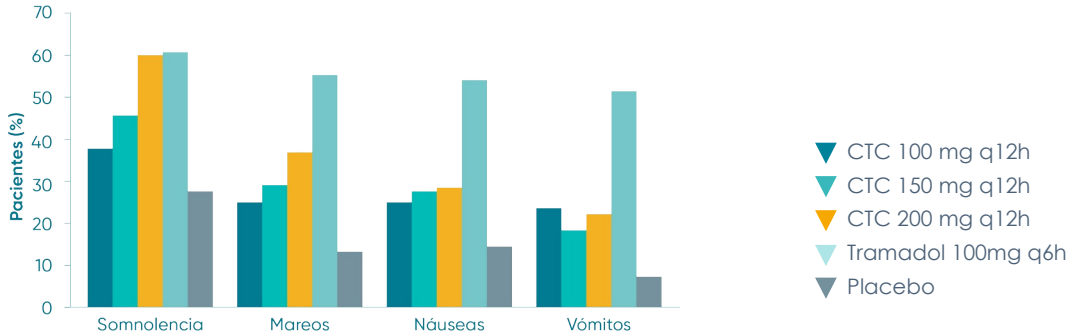
Menos EAs intensos y menos EAs seguidos de discontinuación que tramadol 400 mg

## STARDOM-1<sup>1</sup>

| Sujetos con EAs, n (%) #E          | CTC 100 mg q12h (n=164) | CTC 150 mg q12h (n=159) | CTC 200 mg q12h (n=160) | Tramadol 100mg q6h (n=160) | Placebo (n=83) |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------|
| EAET                               | 120 (73,2)              | 119 (74,8)              | 132 (82,5)              | 137 (85,6)                 | 49 (59,0)      |
| EA relacionados con el tratamiento | 98 (59,8)               | 106 (66,7)              | 120 (74,4)              | 132 (82,5)                 | 30 (36,1)      |
| EAET intensos                      | 19 (11,6)               | 16 (10,1)               | 28 (17,5)               | 57 (35,6)                  | 9 (10,8)       |
| EAET que provocan discontinuación  | 1 (0,6)                 | 1 (0,6)                 | 1 (0,6)                 | 12 (7,5)                   | 0              |

## SUSA-301<sup>2</sup>

| Pacientes con ≥ 1 EA*             | CTC 200mg q12h (n=183) | Tramadol 50mg q6h (n=183) | Celecoxib 100mg q12h (n=182) | Placebo (n=83) |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------|
| EA                                | 63%                    | 63%                       | 52%                          | 57%            |
| EA relacionado con el tratamiento | 38%                    | 49%                       | 22%                          | 25%            |
| EA intensos                       | 1%                     | 2%                        | 1%                           | 2%             |
| EA grave                          | 0%                     | 0%                        | 0%                           | 0%             |
| EA que provocan discontinuación   | 2%                     | 2%                        | 0%                           | 0%             |



Efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento con opioides

Imagen elaborada por ESTEVE PHARMACEUTICALS SA en base al texto de la publicación Langford R, et al. Adv Ther. 2024;41(3):1025-1045

| Pacientes con ≥ 1 EA* | CTC 200mg q12g (n=183) | Tramadol 50mg q6h (n=183) | Celecoxib 100mg q12h (n=182) | Placebo (n=83) |
|-----------------------|------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------|
| EA                    | 63%                    | 63%                       | 52%                          | 57%            |
| Náuseas               | 30%                    | 38%                       | 17%                          | 19%            |
| Vómitos               | 16%                    | 16%                       | 2%                           | 2%             |
| Estreñimiento         | 2%                     | 7%                        | 5%                           | 3%             |
| Mareos                | 17%                    | 19%                       | 5%                           | 15%            |
| Dolor de              |                        |                           |                              |                |

# Valor añadido: ahorro >50% de tramadol diario<sup>1</sup> y envase adecuado a tratamiento de 7,5 días<sup>2</sup>

## Velyntra®



### 1 comprimido:

44 mg hidrocloreuro de tramadol  
56 mg celecoxib



### 1 dosis (2 comprimidos) cada 12 horas

88 mg hidrocloreuro de tramadol  
112 mg celecoxib



### 1 envase (30 comprimidos)

Para 7,5 días

## Tramadol

Aprobado por la UE en 1977

### Posología

50-100 mg cada 4-6 h

### Máxima dosis diaria

400 mg en personas adultas

**176 mg tramadol**

en dosis diarias de CTC

## Celecoxib

Aprobado por la UE en 1999

### Posología

200 mg al día es la dosis habitual recomendada

### Máxima dosis diaria

400 mg en personas adultas

**224 mg celecoxib**

en dosis diarias de CTC

# Velyntra®, cocrystal de liberación inmediata, proporciona acción durante 12h<sup>1,2</sup>

## Indicación

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

## Dosis recomendada

**2 comprimidos** tomados simultáneamente cada **12 horas** durante el tiempo que se requiera para el alivio del dolor agudo<sup>1\*</sup>



**1 comprimido:**  
44 mg hidroclocloruro de tramadol  
56 mg celecoxib

QR



Escanea el QR para acceder a la ficha técnica de Velyntra®

### RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.

Con receta médica. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. Aportación normal (INSNS) incluido en la oferta del SNS. PRESENTACIÓN Y PRECIOS (CN 763402) Velyntra® 44 mg/56 mg. 30 comprimidos recubiertos con película. (PVL) 7,20 € (PVP) 10,81 € (PVP+IVA) 11,24 €.



\*El tratamiento se debe limitar siempre al periodo sintomático en el que se requiere estrictamente la combinación de tramadol y celecoxib.

1. Ficha técnica Velyntra®. 2. Cebrecos J, Carlson JD, Encina G, et al. Celecoxib-tramadol co-crystal: a randomized 4-way crossover comparative bioavailability study. Clin Ther. 2021;43(6):1051-1065.

# Valor de Velyntra®

Cocrystal de Tramadol y Celecoxib, CTC



**Velyntra® Primer y único cocrystal<sup>1,2</sup>**  
**que combina tramadol y un antiinflamatorio selectivo COX-2<sup>1</sup> con una farmacocinética única<sup>2</sup> que permite su administración cada 12h y no es sustituible por la combinación abierta<sup>1,3</sup>**



## **Mayor eficacia y analgesia más rápida<sup>4-6</sup>**

Velyntra® proporcionó un alivio del dolor superior a sus comparadores a dosis diarias equivalentes (tramadol 200 mg/día y celecoxib 200 mg/día) e incluso a dosis diarias máximas de tramadol (400 mg/día)<sup>5,6</sup>



## **Minimización de riesgos<sup>5-7</sup>**

Velyntra® ayuda a ahorrar opioide diario en pacientes tratados con tramadol<sup>6,7</sup>  
Además, celecoxib presenta mejor tolerabilidad gastrointestinal que otros AINEs no selectivos<sup>8</sup>

\*Según FT de tramadol, la dosis mínima recomendada es de 50mg/6h, lo que equivale a 200mg/día.

1. Ficha técnica de Velyntra®. 2. Almansa C, Frampton CS, Vela JM, et al. Co-crystals as a new approach to multimodal analgesia and the treatment of pain. J Pain Res. 2019;12:2679-2689. 3. Langford R, Margarit C, Morte A, et al. Co-crystal of tramadol-celecoxib (CTC) for acute moderate-to-severe pain. Curr Med Res Opin. 2024;40(3):455-468. 4. Cebrecos J, Carlson JD, Encina G, et al. Celecoxib-tramadol co-crystal: a randomized 4-way crossover comparative bioavailability study. Clin Ther. 2021;43(6):1051-1065. 5. Langford R, Pogatzki-Zahn EM, Morte A, et al. Co-crystal of Tramadol-Celecoxib Versus Tramadol or Placebo for Acute Moderate-to-Severe Pain After Oral Surgery: Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (STARDOM1). Adv Ther. 2024;41(3):1025-1045. 6. Viscusi ER, de Leon-Casasola O, Cebrecos J, et al. Celecoxib-tramadol co-crystal in patients with moderate-to-severe pain following bunionectomy with osteotomy: A phase 3, randomized, double-blind, factorial, active- and placebo-controlled trial. Pain Pract. 2023;23(1):8-22. 7. Ficha técnica de tramadol. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64215/FT\\_64215.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64215/FT_64215.html) 8. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf. 2012;35(12):1127-1146.



**XXVIII REUNIÓN ANUAL DA SOCIEDADE  
GALEGA DA DOR E COIDADOS PALIATIVOS**

# Muchas gracias