

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edunix 2,6 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 2,6 mg de hidromorfona, hidrocloreuro que equivale a 2,32 mg de hidromorfona.

2,6 mg/ml de solución oral contiene 1,2 mg/ml de parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y 1,3 mg/ml de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

La solución es transparente, incolora, ligeramente viscosa y con sabor y olor dulce.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento del dolor intenso.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

La dosis se debe ajustar a la gravedad del dolor y a la respuesta individual del paciente.

2,6 mg/ml de hidrocloreuro de hidromorfona tienen una eficacia equivalente a 20 mg/ml de sulfato de morfina administrados por vía oral. El tratamiento se debe iniciar normalmente con una dosis de 0,5 ml (1,3 mg) o 1,0 ml (2,6 mg) de hidrocloreuro de hidromorfona cada 4 horas. El aumento de la gravedad del dolor requerirá un aumento de la dosis de hidromorfona utilizando 2,6 mg/ml de solución oral sola o en combinación con medicamentos de hidromorfona de liberación prolongada para conseguir el alivio deseado.

Cambio de tratamiento entre hidromorfona oral y parenteral

El cambio de tratamiento de hidromorfona parenteral a hidromorfona oral se debe guiar según la respuesta y las necesidades de cada paciente. La dosis oral inicial no debe sobreestimarse (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Al igual que en el caso de los adultos, en los ancianos se debe ajustar la dosis para conseguir una analgesia adecuada. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los pacientes de edad avanzada pueden requerir menor dosis que la recomendada en adultos para lograr una analgesia adecuada.

Población pediátrica

No se recomienda su uso en niños menores de 12 años.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Estos pacientes pueden requerir menor dosis de la recomendada para conseguir una analgesia adecuada.

La dosis debe ajustarse cuidadosamente en respuesta a la analgesia.

Forma de administración

Uso oral

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión respiratoria grave con hipoxia o hipercapnia.
- Trastorno pulmonar obstructivo crónico grave.
- Asma bronquial grave.
- Íleo paralítico.
- Abdomen agudo.
- Coma.
- Administración concomitante con inhibidores de monoamino oxidasa (IMAOs) o durante las 2 semanas después de la interrupción de su uso.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La depresión respiratoria es el principal riesgo de la sobredosis de opiáceos. La hidromorfona se debe administrar con precaución en pacientes con:

- Deterioro grave de la función respiratoria.
- Apnea del sueño.
- Administración concomitante de depresores del SNC (ver más adelante y sección 4.5).
- Tolerancia, dependencia física y síndrome de abstinencia (ver más adelante).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Reserva respiratoria reducida.
- Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso y antecedentes de abuso de sustancias y/o alcohol (ver más adelante).
- Pacientes de edad avanzada debilitados.
- Traumatismo craneal, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, disminución del nivel de conciencia de origen incierto (debido al riesgo de un aumento de la presión intracraneal).
- Hipotensión con hipovolemia.
- Pancreatitis.
- Hipotiroidismo.
- Psicosis tóxica.
- Hipertrofia prostática.
- Enfermedades de las vías biliares.
- Cólico biliar o ureteral.
- Insuficiencia adrenal (por ejemplo, enfermedad de Addison).
- Deterioro grave de la función renal.
- Deterioro grave de la función hepática.
- Alcoholismo.
- Delirium tremens.
- Trastornos convulsivos.
- Estreñimiento preexistente.
- Trastornos obstructivos e inflamatorios del intestino

En estos pacientes se aconseja una reducción de la dosis.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia. El uso de opioides aumenta el riesgo de apnea central del sueño de forma dependiente con la dosis (ver sección 4.8). En los pacientes que presentan apnea central del sueño, debe considerarse la disminución de la dosis total de opioides.

Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de hidromorfona y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados pueden ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe estar reservada a los pacientes para los cuáles no es posible un tratamiento alternativo a los opioides. Si se decide prescribir Edunix concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes, de los signos y síntomas de la depresión respiratoria y de la sedación. En este aspecto, es fuertemente recomendado informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Tolerancia y trastorno por uso de opioide (abuso y dependencia)

La administración repetida de opioides puede dar lugar al desarrollo de tolerancia y dependencia física y/o psicológica, y a trastorno por uso de opioide (TUO).

El abuso o el mal uso intencionado de hidromorfona puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar un TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastorno por uso de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

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 TUO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicción.

El paciente puede desarrollar tolerancia al fármaco con el uso crónico y requerir dosis progresivamente más altas para mantener el control del dolor. También puede haber tolerancia cruzada con otros opioides. Con el uso prolongado de hidromorfona cabe esperar el desarrollo de dependencia física y puede producir un síndrome de abstinencia al interrumpir bruscamente el tratamiento. Cuando un paciente ya no necesite el tratamiento con hidromorfona, es aconsejable reducir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia.

El abuso de dosis de formas orales por administración parenteral puede dar lugar a efectos adversos graves, que pueden ser mortales.

La hidromorfona no debe utilizarse cuando exista la posibilidad de que se produzca íleo paralítico. En caso de sospecha de íleo paralítico o si éste se produce durante el uso, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con hidromorfona.

No se recomienda el uso de hidromorfona en el preoperatorio ni en las primeras 24 horas después de una intervención quirúrgica. Después de ese periodo hidromorfona debe utilizarse con precaución, particularmente después de una cirugía abdominal.

Los pacientes a punto de recibir una terapia adicional para alivio del dolor (por ejemplo, cirugía, bloqueo del plexo) no deben ser tratados con hidromorfona durante las 4 horas previas a la cirugía. Si se indica un tratamiento posterior con hidromorfona, la dosis deberá ajustarse a las nuevas necesidades postoperatorias.

Se debe hacer hincapié que una vez que los pacientes se han tratado con una dosis efectiva de algún opioide, no deben cambiar a otras preparaciones analgésicas opioides sin una evaluación clínica y una

cuidadosa revisión de la dosis, según sea necesario. De lo contrario no está garantizada una acción analgésica continua.

Los opiáceos como hidromorfona, pueden influir en los ejes hipotalámico-pituitario-adrenal o gonadal. Algunos de los cambios observables incluyen un aumento de la prolactina sérica, y disminución de la cortisona y testosterona plasmáticas. Pueden manifestarse síntomas clínicos a partir de estos cambios hormonales.

Se deben recomendar medidas para prevenir el estreñimiento y se debe considerar el empleo de un laxante de forma profiláctica.

Puede darse raramente hiperalgesia con dosis altas que no responderán a un aumento adicional de la dosis del medicamento. Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un cambio a otro opioide.

Excipientes

Edunix contiene sacarosa

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

Puede producir caries.

Edunix contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido de liberación prolongada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Edunix contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218)

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sistema nervioso central (SNC) El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o fármacos afines aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor añadido del SNC. Deben limitarse la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

Los fármacos que deprimen el SNC son, entre otros: otros opioides, ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (incluidas las benzodiazepinas), antipsicóticos, anestésicos (p. ej., barbitúricos), antieméticos, antidepresivos, antihistamínicos, fenotiazinas y alcohol. El alcohol también puede potenciar los efectos farmacodinámicos de la hidromorfona; se debe evitar el uso concomitante.

El uso concomitante de opioides y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) aumenta el riesgo de sobredosis por opioides, depresión respiratoria y muerte.

Debe evitarse la administración concomitante de hidromorfona e inhibidores de la monoamino oxidasa, o en las dos semanas siguientes a la interrupción de su uso.

No se han realizado estudios de interacción específicos de hidromorfona con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de hidromorfona durante el embarazo o la lactancia.

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de hidromorfona en mujeres embarazadas.

Estudios en animales no revelaron efectos teratogénicos a dosis de exposición superiores a las esperadas en humanos (ver sección 5.3).

La hidromorfona no debe utilizarse durante el embarazo y el parto debido al deterioro de la contractilidad uterina y al riesgo de depresión respiratoria neonatal. El uso prolongado de hidromorfona durante el embarazo puede producir síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia

No se dispone de datos sobre el uso de hidromorfona durante la lactancia. Por lo tanto, hidromorfona no debe ser utilizado durante la lactancia. Si el medicamento necesita ser utilizado, se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Estudios en animales no revelaron pruebas de efectos sobre la fertilidad o los parámetros reproductivos a dosis orales de hasta 5 mg/kg/día. Se observó toxicidad perinatal en ratas tratadas con 2 y 5 mg/kg/día.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La hidromorfona puede alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esto es particularmente probable al inicio del tratamiento con hidromorfona, después de un aumento de la dosis o dosis o cambio del medicamento y si hidromorfona se combina con alcohol u otros agentes depresores del SNC. Los pacientes estabilizados con una dosis específica no estarán necesariamente influenciados. Por tanto, los pacientes deberán consultar con su médico si les está permitido conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se enumeran las categorías por frecuencias, en función de la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes $\geq 1/10$
 Frecuentes $\geq 1/100$ a $<1/10$
 Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $<1/100$
 Raras $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$
 Muy raras $<1/10.000$
 Frecuencia
 no conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>					Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad (incluyendo inflamación orofaríngea)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		Disminución del apetito			

<u>Trastornos psiquiátricos</u>		Ansiedad, confusión, insomnio	Agitación, depresión, euforia, alucinaciones, pesadillas	Agresión	Adicción (ver sección 4.4), disforia
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Mareo, somnolencia	Dolor de cabeza	Temblor, mioclonía, parestesia	Sedación, letargia	Convulsiones, disquinesia, hiperalgesia, Síndrome de apnea central del sueño (ver sección 4.4)
<u>Trastornos oculares</u>			Visión borrosa		Miosis
<u>Trastornos cardíacos</u>				Taquicardia, bradicardia, palpitaciones	
<u>Trastornos vasculares</u>			Hipotensión		Acaloramiento
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			Disnea	Depresión respiratoria, broncoespasmo	
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Estreñimiento, náuseas	Dolor abdominal, sequedad de boca, vómitos	Dispepsia, diarrea, disgeusia		Íleo paralítico
<u>Trastornos hepatobiliares</u>			Aumento de las enzimas hepáticas	Aumento de las enzimas pancreáticas	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		Prurito, sudoración	Rash		Urticaria
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		Urgencia urinaria	Retención urinaria		

<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>			Disminución de la libido, disfunción eréctil		
<u>Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración</u>		Astenia	Síndrome de abstinencia *, fatiga, malestar, edema periférico.		Tolerancia, síndrome de abstinencia neonatal

*Pueden darse reacciones de abstinencia que incluyan agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Los signos y síntomas de toxicidad de hidromorfona y sobredosis incluyen pupilas mióticas, bradicardia, depresión respiratoria, hipotensión, neumonía por aspiración, somnolencia, que progresa a estupor y coma. En los casos más graves puede producirse insuficiencia circulatoria y paro cardíaco, lo que puede conducir a la muerte.

En pacientes inconscientes con parada respiratoria puede ser necesaria la intubación y la respiración asistida. Se debe administrar 0,8 mg de naloxona por vía intravenosa. Esto debe repetirse a intervalos de 2-3 minutos según sea necesario, o mediante infusión de 2 mg en 500 ml de solución de cloruro sódico o solución de glucosa al 5% p/v (0,004 mg ml⁻¹). La infusión debe realizarse a una velocidad relativa al bolo administrado anteriormente y debe estar en función de la respuesta del paciente. La respiración debe ser asistida si es necesario. Deben mantenerse los niveles de líquidos y electrolitos.

Se requiere una vigilancia estrecha (al menos durante 24 horas), ya que el efecto del antagonista opiode es más corto que el de la hidromorfona, por lo que cabe esperar la aparición repetida de signos de sobredosis como la depresión respiratoria.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos, opiáceos, alcaloides naturales del opio. Código ATC: N02AA03

Al igual que la morfina, Hidromorfona es un agonista opiode μ -selectivo puro. Las acciones farmacológicas de la hidromorfona y la morfina no difieren significativamente. La hidromorfona y opioides relacionados producen sus principales efectos sobre el sistema nervioso central e intestino. Los efectos son principalmente analgésicos, ansiolíticos, antitusivos y sedantes. También pueden ocurrir cambios de humor, depresión respiratoria, disminución de la motilidad gastrointestinal, náuseas, vómitos y alteración del sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo.

No se han realizado estudios clínicos a largo plazo con medicamentos de liberación inmediata de hidromorfona, por lo que no se ha investigado su uso crónico.

Sistema endocrino

Ver sección 4.4.

Sistema hepatobiliar

Los opioides pueden inducir espasmo biliar.

Otros sistemas farmacológicos

Los estudios *in vitro* en animales indican diversos efectos de los opioides naturales, como la morfina, sobre los componentes del sistema inmunitario; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Se desconoce si hidromorfona, un opioide semisintético, tiene efectos inmunológicos similares a los opioides naturales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Hidromorfona se absorbe desde el tracto gastrointestinal y sufre eliminación pre-sistémica que da lugar a una biodisponibilidad oral media de aproximadamente 32 % (rango 17-62%).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de la hidromorfona es baja (< 10%). Este porcentaje se mantiene constante hasta niveles plasmáticos muy elevados de aproximadamente 80 ng/ml, que sólo se alcanzan, muy raramente, con dosis muy altas de hidromorfona.

Biotransformación

Hidromorfona se metaboliza a través de conjugación directa o reducción del grupo ceto y su posterior conjugación. Tras la absorción hidromorfona se metaboliza principalmente a hidromorfona-3-glucurónido, hidromorfona-3-glucósido y dihidroisomorfinina 6-glucurónido. Se han observado en menor medida los metabolitos dihidroisomorfinina 6- glucósido, dihidromorfina y dihidroisomorfinina. Hidromorfona se metaboliza en el hígado y solo se excreta una pequeña cantidad de la dosis de hidromorfona inalterada en la orina.

Eliminación

Se han encontrado metabolitos de hidromorfona en plasma, orina y en hepatocitos humanos de sistemas de prueba. No hay evidencia de que la hidromorfona se metabolice *in vivo* por el sistema enzimático del citocromo P450. Hidromorfona *in vitro* es un inhibidor pobre de las isoformas CYP recombinantes humanas incluyendo CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6, y 3A4 con una IC₅₀ >50 µM. Por lo tanto, no se espera que la hidromorfona inhiba el metabolismo de otros principios activos metabolizados por estas isoformas CYP.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se observaron efectos en la fertilidad de machos y hembras ni en los parámetros del esperma en ratas en dosis orales de hidromorfona tan altas como 5 mg/kg /día (30 mg/m²/día o 1,4 veces la dosis humana esperada de acuerdo al área de superficie).

Hidromorfona no fue teratogénica en ratas ni en conejos a los que se administraron dosis orales durante el periodo principal de desarrollo de órganos en dosis que causan toxicidad materna.

Se ha observado una reducción en el desarrollo fetal en conejos a dosis de 50 mg/kg (el nivel de dosis sin efecto sobre el desarrollo de 25 mg/kg o 380 mg/m² con una exposición al fármaco (AUC), aproximadamente 4 veces que la esperada en humanos). No se ha notificado evidencia de toxicidad fetal en ratas con dosis orales de hidromorfona tan altas como 10 mg/kg (308 mg / m² a una AUC aproximadamente 1,8 veces la esperada en humanos).

No obstante existen en la literatura evidencias de efectos teratogénicos en ratones y hámsteres.

Un estudio pre- y post-natale en ratas mostró un incremento de la mortalidad de las crías a 2 y 5 mg/kg/día y una reducción en la ganancia de peso corporal en el período postnatal temprano, asociado con toxicidad materna. No se observaron efectos en el desarrollo continuo de las crías ni en su capacidad reproductora.

Carcinogenicidad

Hidromorfona no fue mutagénica en el test de mutación inversa en bacterias, en el test de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos *in vitro* y en el test de micronúcleos de ratón *in vivo*, pero dio positivo en el test de linfoma en ratón con activación metabólica. Se han notificado resultados similares a otros analgésicos opioides.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)
Sacarosa
Glicerol 99% (E-422)
Ácido cítrico monohidrato (E-330)
Citrato sódico (E-331)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

21 meses.

No usar después de 2 meses tras la primera apertura del frasco.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.
Mantener en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Botella marrón de vidrio tipo III con adaptador de plástico.
El adaptador se inserta en la botella y se cierra con un tapón de rosca a prueba de niños con un anillo de seguridad. Los frascos debidamente cerrados se introducen en cajas plegables junto con una jeringa dosificadora de plástico de 3 ml (graduación de 0,1 ml).

Tamaños de envase: 20, 50 ó 100 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlín
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.236

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

Abril 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es