

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edunix 4 mg comprimidos de liberación prolongada

Edunix 8 mg comprimidos de liberación prolongada

Edunix 16 mg comprimidos de liberación prolongada

Edunix 32 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de hidroclicloruro de hidromorfona (equivalente a 3,55 mg de hidromorfona).

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 8 mg de hidroclicloruro de hidromorfona (equivalente a 7,09 mg de hidromorfona).

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 16 mg de hidroclicloruro de hidromorfona (equivalente a 14,19 mg de hidromorfona).

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 32 mg de hidroclicloruro de hidromorfona (equivalente a 28,38 mg de hidromorfona).

Excipiente con efecto conocido:

cada comprimido de liberación prolongada contiene un máximo de 6,97 mg de sacarosa

cada comprimido de liberación prolongada contiene un máximo de 13,94 mg de sacarosa

cada comprimido de liberación prolongada contiene un máximo de 27,88 mg de sacarosa

cada comprimido de liberación prolongada contiene un máximo de 55,77 mg de sacarosa

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Edunix 4 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimido rosa, redondo, biconvexo de 6 mm.

Edunix 8 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimido blanco, oblongo, biconvexo de 11 x 5 mm con ranura en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Edunix 16 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimido amarillo, oblongo, biconvexo de 14 x 6,5 mm con ranura en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Edunix 32 mg comprimidos de liberación prolongada

Comprimido rojo oscuro, oblongo, biconvexo de 18 x 8,5 mm con ranura en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en el tratamiento de dolor intenso.

Para uso en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Debido a la variabilidad individual en la respuesta a opioides, se recomienda, en todos los pacientes, iniciar el tratamiento con opioides con la dosis eficaz menor y aumentarla hasta lograr un alivio adecuado del dolor, con reacciones adversas tolerables

En general, se debe administrar una dosis suficientemente alta mientras que para cada caso individual se debe administrar la dosis analgésica efectiva más baja.

Adultos y adolescentes (≥ 12 años)

En general, la dosis de inicio es de 8 mg de hidromorfona cada 24 horas.

La dosis se puede ajustar con precisión de acuerdo a la respuesta hasta un nivel de analgesia aceptable.

Después de 2 días, si se requiere, la dosis se puede ajustar al alza en incrementos de 4 u 8 mg dependiendo de la respuesta y las necesidades suplementarias de analgésicos.

Nota importante: la dosis diaria de **Edunix** no debe administrarse más de una vez cada 24 horas y debe administrarse aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis no debe aumentarse en intervalos menores de 2 días.

Los pacientes que ya están recibiendo opioides regularmente pueden iniciar el tratamiento con dosis más altas de hidromorfona teniendo en cuenta su dosis diaria de opioides previa.

Se debe tener precaución al cambiar de una pauta de un comprimido de 16 mg a dos comprimidos de 8 mg (ver sección 5.2).

Se debe advertir al paciente de que en el caso de olvidar la toma de una dosis programada, tomará tan pronto como se dé cuenta de ello, la siguiente dosis reiniciando la pauta con un nuevo horario, cada 24 horas, a partir de entonces.

Se debe considerar instaurar una profilaxis adecuada a las reacciones adversas conocidas de los opioides (como el estreñimiento).

Duración de la administración

Este medicamento no debe tomarse más tiempo del necesario. Si necesita un tratamiento a largo plazo debido al tipo y la gravedad de la enfermedad, se requiere una estrecha monitorización periódica para determinar si el tratamiento debe continuar y en qué medida.

Finalización del tratamiento

La interrupción brusca del tratamiento con hidromorfona en pacientes con dependencia física a opioides puede causar síntomas de abstinencia.

Si la interrupción del tratamiento con hidromorfona está indicada, se debe reducir la dosis de hidromorfona al 50 % cada 2 días, hasta alcanzar la dosis más baja que permita una interrupción segura. Si se producen síntomas de abstinencia, debe interrumpirse la reducción de la dosis. La dosis se debe incrementar ligeramente hasta que las señales de síntomas de abstinencia a los opioides desaparezcan. Posteriormente, se debe continuar la reducción de dosis de hidromorfona ya sea aumentando el intervalo entre cada reducción de dosis de hidromorfona, o reemplazando la dosis reducida por una dosis analgésica equivalente de otro opioide

Poblaciones especiales

Uso en pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden requerir menor dosis que la recomendada en adultos para lograr una analgesia adecuada.

Pacientes con insuficiencia renal y/o 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 (ver sección 5.2). No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Niños menores de 12 años

No se recomienda el uso de hidromorfona en niños menores de 12 años debido a que su seguridad y eficacia no están demostradas.

Forma de administración

Uso oral.

Para 4 mg comprimidos de liberación prolongada:

Los comprimidos deben tragarse enteros con una cantidad suficiente de líquido y no deben masticarse, ni dividirse, ni triturarse, con el fin de evitar daños en las propiedades de la liberación controlada de los gránulos contenidos en los comprimidos.

Para 8 mg/ 16 mg / 32 mg comprimidos de liberación prolongada:

Los comprimidos deben tragarse con una cantidad suficiente de líquido. Los comprimidos de liberación prolongada pueden dividirse en dosis iguales utilizando la ranura. Con el fin de evitar daños en las propiedades de la liberación controlada de los gránulos contenidos en los comprimidos, los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

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
- Coma
- Abdomen agudo
- Íleo paralítico
- 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

Se requiere un uso prudente en pacientes con dependencia conocida a los opioides, pacientes con lesiones en la cabeza (debido al riesgo de un aumento de la presión intracraneal), trastornos convulsivos, alcoholismo, delirium tremens, psicosis tóxica, hipotensión con hipovolemia, trastornos de conciencia, trastornos del tracto biliar, cólico biliar o nefrítico, pancreatitis, trastornos obstructivos e inflamatorios del intestino, hipertrofia prostática, insuficiencia adrenal (ejemplo enfermedad de Addison), hipotiroidismo, enfermedad crónica obstructiva de las vías aéreas, reserva respiratoria reducida, en pacientes de edad avanzada o debilitados y en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave (ver sección 4.2). En estos pacientes se aconseja una reducción de la dosis.

Depresión respiratoria

La depresión respiratoria es el principal riesgo de la sobredosis de opiáceos.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de apnea central del sueño de manera dosis dependiente (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 Edunix 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). Puede producirse tolerancia cruzada con otros opiáceos.

El abuso o el mal uso intencionado de Edunix 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.

Pueden producirse síntomas de abstinencia tras la interrupción brusca del tratamiento. Si el tratamiento con hidromorfona ya no es necesario, se aconseja reducir la dosis diaria gradualmente para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia.

Edunix no deberá usarse mientras exista la posibilidad de que se produzca íleo paralítico. En caso de sospecha de producirse íleo paralítico o de que se produzca durante su uso, el tratamiento con hidromorfona se deberá interrumpir inmediatamente.

En particular, 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.

No se recomienda el uso de hidromorfona en el preoperatorio ni en las primeras 24 horas después de una intervención quirúrgica debido al aumento del riesgo de íleo que ocurre tras una intervención en comparación con no tener una cirugía. 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 24 horas antes de 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.

Las dosis de Edunix 16 mg y 32 mg no son adecuadas para un tratamiento inicial con opioides. Sólo deben administrarse las dosis más altas del medicamento (16 mg y 32 mg) a pacientes en los que, a pesar de la terapia del dolor crónico con dosis más bajas de hidromorfona (4 mg u 8 mg) u otros analgésicos fuertes comparables, ya no se logra suficiente alivio del dolor.

En caso de insuficiencia suprarrenal, se deben controlar los niveles de cortisona en plasma y complementar con corticosteroides en caso necesario.

El uso concomitante de hidromorfona y alcohol puede aumentar las reacciones adversas de hidromorfona, se debe evitar el uso concomitante.

Este medicamento está destinado sólo para uso oral. El abuso de hidromorfona mediante administración parenteral puede dar lugar a efectos adversos graves, que pueden ser mortales.

Para evitar daños en las propiedades de la liberación controlada de los gránulos contenidos en los comprimidos, los comprimidos de liberación prolongada no se deben masticar ni triturar.

La administración de comprimidos masticados o triturados conduce a una rápida liberación y absorción de una dosis de hidromorfona potencialmente mortal (ver sección 4.9).

Los opioides pueden inducir espasmos del tracto biliar.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 12 años, debido a que no se dispone de datos suficientes de seguridad y eficacia.

Dopaje

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento puede producir un resultado positivo en las pruebas de control anti-dopaje.

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.

Edunix contiene sodio

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

Población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sistema nervioso central (SNC):

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a la adición del efecto depresor del SNC. La dosis y la duración concomitantemente debe ser limitada (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.

La administración concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) y opioides puede producir una estimulación o depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) o puede inducir hipotensión o hipertensión. El uso concomitante de hidromorfona e IMAOs está contraindicado. (ver sección 4.3).

Hidromorfona como otros opioides, puede aumentar la acción bloqueadora neuromuscular de los relajantes musculares y producir un aumento del grado de la depresión respiratoria.

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

El uso de hidromorfona durante el embarazo y el parto no está recomendado debido a que reduce la contractilidad uterina y debido al riesgo de depresión respiratoria neonatal.

El uso prolongado de hidromorfona durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Por lo tanto, hidromorfona no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Lactancia

Pequeñas cantidades de hidromorfona se excretan en la leche materna.

Por lo tanto, hidromorfona no debe ser utilizado durante la lactancia. Si el medicamento necesita ser utilizado, se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina en los estudios en animales (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hidromorfona tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esto es particularmente probable en el inicio del tratamiento con hidromorfona, después de un aumento de la 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

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son las náuseas (en particular al inicio del tratamiento) y estreñimiento.

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo inflamación orofaríngea), reacciones anafilácticas

Trastorno del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Disminución del apetito, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Ansiedad, confusión, insomnio

Poco frecuentes: Agitación, depresión, euforia, alucinaciones, pesadillas, disminución de la libido

Frecuencia no conocida: Adicción, disforia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo, somnolencia

Frecuentes: Dolor de cabeza

Poco frecuentes: Temblor, mioclonía, parestesia,

Raras: Sedación, letargía

Muy raras: Convulsiones, disquinesia, hiperalgesia (ver sección 4.4)

Frecuencia no conocida: Síndrome de apnea central del sueño

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa

Frecuencia no conocida: Miosis

Trastornos cardíacos

Raras: Taquicardia, bradicardia, palpitaciones

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión

Frecuencia no conocida: Acaloramiento

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea

Raras: Depresión respiratoria, broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estreñimiento, náuseas

Frecuentes: Dolor abdominal, sequedad de boca, vómitos

Poco frecuentes: Dispepsia, diarrea, disgeusia

Frecuencia no conocida: Íleo paralítico

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes:	Aumento de las enzimas hepáticas
Raras:	Aumento de las enzimas pancreáticas
Frecuencia no conocida:	Cólico biliar

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes:	Prurito, sudoración
Poco frecuentes:	Rash
Raras:	Rubor facial
Frecuencia no conocida:	Urticaria

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes:	Urgencia urinaria
Poco frecuentes:	Retención urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes:	Disfunción eréctil
------------------	--------------------

Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración

Frecuentes:	Astenia
Poco frecuentes:	Síndrome de abstinencia (Pueden darse reacciones de abstinencia que incluyan agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales), fatiga, malestar, edema periférico.
Frecuencia no conocida:	Tolerancia, síndrome de abstinencia neonatal

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

Síntomas de sobredosis:

Los signos y síntomas de toxicidad de hidromorfona y sobredosis se caracterizan por alteraciones como "sensación extraña", falta de concentración, somnolencia y mareos al ponerse de pie.

Otros posibles síntomas característicos de la sobredosis son depresión respiratoria (disminución de la frecuencia de respiración y/o volumen que entra, respiración de Cheyne-Stokes, cianosis), somnolencia extrema, alteraciones en la conciencia que progresa a estupor o coma, miosis, flacidez muscular esquelética, piel húmeda, bradicardia e hipotensión. Puede ocurrir neumonía por aspiración. Una intoxicación excesiva puede inducir apnea, insuficiencia circulatoria, paro cardíaco y muerte.

Tratamiento de la sobredosis:

En caso de sobredosis, las condiciones circulatorias y respiratorias del paciente deben ser vigiladas de cerca y se deben adoptar medidas de apoyo adecuadas. Un antagonista opioide específico como la naloxona puede suprimir los efectos inducidos de la hidromorfona. Se debe tener en cuenta que la duración de la acción opioide puede ser más larga que la de la naloxona y puede volver a ocurrir una depresión respiratoria.

Si se han ingerido grandes cantidades de hidromorfona se debe realizar un lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Hidromorfona es un agonista opioide μ -selectivo puro. La hidromorfona y opioides relacionados producen sus principales efectos sobre el sistema nervioso central e intestino.

Eficacia clínica y seguridad

Los efectos son principalmente analgésicos, ansiolíticos, antitúxicos 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.

Los opiáceos 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.

Estudios preclínicos indican diversos efectos de los opioides en componentes del sistema inmune; el significado clínico de estos resultados es desconocido.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Hidromorfona se absorbe desde el tracto gastrointestinal y sufre eliminación pre-sistémica. La biodisponibilidad relativa de las formulaciones de liberación prolongada de hidromorfona es similar a las formulaciones de liberación inmediata, pero con menor fluctuación de los niveles plasmáticos. La unión a proteínas plasmáticas de hidromorfona es reducida (5-10%) e independiente de la concentración. El volumen de distribución notificado es alto ($1,22 \pm 0,23$ l / kg) lo que sugiere una amplia captación tisular.

Biotransformación y eliminación

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 dihidroisomorfina 6-glucurónido. Se han observado en menor medida los metabolitos dihidroisomorfina 6- glucósido, dihidromorfina y dihidroisomorfina.

Hidromorfona se metaboliza en el hígado y solo se excreta una pequeña cantidad de la dosis de hidromorfona inalterada en la orina. 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 μ M. Por lo tanto, no se espera que la hidromorfona inhiba el metabolismo de otros principios activos metabolizados por estas isoformas CYP.

Linealidad/ no linealidad

Se ha demostrado farmacocinética lineal cruzada en todas las concentraciones de formulación diaria con respecto al alcance de la exposición (AUC_{0-t}), siendo más relevante para un tratamiento efectivo de patologías de dolor crónico. Se ha observado un aumento proporcional ligeramente menor de los valores de C_{max} para las concentraciones de 16 mg y 32 mg en comparación con 8 mg (8 mg: $0,98 \pm 0,48$ vs. $1,36 \pm 0,46$ y $2,24 \pm 0,58$, para las concentraciones de 16 mg y 32 mg, respectivamente). Sin embargo, no se debe considerar este incremento proporcional ligeramente menor en los valores de C_{max} , ni durante el aumento o disminución de dosis, ni durante el cambio de la formulación de dos veces a una vez al día en la práctica clínica, ya que la analgesia está relacionada principalmente con la exposición y los valores ligeramente más bajos de C_{max} no se traducen en efectos clínicamente relevantes en materia de seguridad.

No se recomienda el caso raro de intercambio de un comprimido de 16 mg por dos comprimidos de 8 mg, para una dosis estable de 16 mg, ya que podría dar lugar a valores de C_{max} superiores.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

En estudios clínicos se observaron aumentos en la exposición relacionados con la edad entre pacientes de edad avanzada y más jóvenes. No se puede excluir una mayor sensibilidad de algunos pacientes de edad avanzada. Se deben ajustar las dosis en función de la situación clínica.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, basado en el cálculo de aclaramiento de creatinina, las concentraciones de hidromorfona en plasma fueron ligeramente superiores que en los sujetos con función renal normal. La dosis debe ajustarse cuidadosamente en respuesta a la analgesia.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso de hidromorfona en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución en la selección de la dosis inicial y una atenta observación en pacientes con evidencia de menor grado de insuficiencia hepática.

Pacientes pediátricos

No hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia para niños menores de 12 años de edad. Por lo tanto hidromorfona no está recomendada para este grupo de pacientes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida y genotoxicidad.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se observaron efectos en la fertilidad de machos y hembras ni en los parámetros del espermatozoides 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.

En estudios pre- y post-natales en ratas, hubo un incremento en la mortalidad de las crías y una reducción en la ganancia de peso en el periodo posnatal temprano con dosis de 2 y 5 mg/kg al día, asociado con toxicidad materna. No se observaron efectos en el desarrollo continuo de las crías ni en su capacidad reproductora.

Hidromorfona no fue mutagénica en el test de mutación inversa en bacterias (Ames) ni en el ensayo de micronúcleos de ratón.

La hidromorfona tampoco fue mutagénica en el test de linfoma en ratón en ausencia de metabolismo exógeno (S9). En presencia del metabolismo exógeno, no fue mutagénica a concentraciones ≤ 100 microgramos/ml. Se observó una respuesta positiva a concentraciones ≥ 200 microgramos/ml, que son significativamente superiores a la concentración media plasmática esperada en humanos.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Esferas de azúcar
Hipromelosa
Etilcelulosa
Hiprolosa
Trietil citrato
Talco
Carmelosa sódica
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido:

Alcohol polivinílico
Macrogol 4000
Talco

Edunix 4 mg
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro (III) (E172)

Edunix 8 mg
Dióxido de titanio (E171)

Edunix 16 mg
Dióxido de titanio (E171)
Oxihidróxido de hierro (III) + H₂O (E172)

Edunix 32 mg
Óxido de hierro (III) (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos están acondicionados en blíster de aluminio PVC/PE/PVDC a prueba de niños.

Tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 comprimidos de liberación prolongada

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlín
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Edunix 4 mg comprimidos de liberación prolongada: 79783
Edunix 8mg comprimidos de liberación prolongada: 79784
Edunix 16 mg comprimidos de liberación prolongada: 79781
Edunix 32 mg comprimidos de liberación prolongada: 79782

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

Fecha de la primera autorización: 26 Octubre 2015
Fecha de la última renovación: 21 Febrero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022