

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cocillana oraalineste

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraalinestettä sisältää:

Etyylimorfiinihydrokloridia 1,25 mg

Seneganjuuresta (*Polygala senega*, L.) valmistettua nesteuutetta:

Polygalae rad. extr. spir. fl. (1:1) 5,00 mg

uuttoliuotin 40 % V/V etanoli-vesi-seos

Kokillaanankuoresta (*Guarea rusbyi*, (Britton) Rusby) valmistettua nesteuutetta:

Guareae rusbyi cort. extr. spir. fl. (1:1) 8,75 mg

uuttoliuotin 55 % V/V etanoli-vesi-seos

Euforbianyrtistä (*Euphorbia pilulifera*, L.) valmistettua nesteuutetta:

Euphorbiae piluliferae herb. extr. spir. fl. (1:2) 45,00 mg

uuttoliuotin 55 % m/m etanoli-vesi-seos

Paatsamankuoresta (*Rhamnus frangula*, L.) valmistettua nesteuutetta:

Frangulae cort. extr. spir. fl. (1:1) 18,75 mg

uuttoliuotin 39 % V/V etanoli-vesi-seos

Intialaisesta merisipulista (*Urginea indica*, Kunth) valmistettua nesteuutetta:

Urgineae indicae bulb. extr. spir. fl. (1:1) 0,36 mg

uuttoliuotin 55 % V/V etanoli-vesi-seos

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: etanoli, natrium (sakkariinatrium, natriumsitraatti), metyyli parahydroksibentsoaatti, poltettu sokeri ja sorbitoli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Oraalineste.

Ruskea, jäykkäjuoksuinen neste.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Yskän oireenmukainen hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Aikuiset: 2,5-5 ml 3-4 kertaa päivässä.

##### *Pediatriset potilaat*

0,5-1 -vuotiaat 0,5 ml 3 kertaa päivässä

2-4 -vuotiaat 1,0 ml 3 kertaa päivässä

5-9 -vuotiaat 1,5 ml 3 kertaa päivässä

10-14 -vuotiaat 2,5 ml 3 kertaa päivässä

### 4.3 Vasta-aiheet

- Jos potilaan tiedetään olevan ultranopea CYP2D6-metaboloija (ks. kohta 4.4)
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Synnynnäinen fruktoosi-intoleranssi (valmisteen sisältämän sorbitolin vuoksi, ks. myös kohta 4.4)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkettä tulee käyttää varoen, jos potilaalla on jokin vakava keuhkosairaus, sappivaivoja, sydämen koronaarikierron häiriötä tai pään vamma, joka voi johtaa kallonsisäisen paineen kohoamiseen.

Etyylimorfiini voi aiheuttaa riippuvuutta ja toleranssia.

#### CYP2D6-metabolia

Etyylimorfiini metaboloituu CYP2D6-maksaentsyymin välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi morfiiniksi. Jos potilaalla on tämän entsyymien vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää yskää hillitsevä vaikutusta saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus. Jos potilas on kuitenkin voimakas tai ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien haittavaikutusten ilmenemisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla (ks. kohta 4.3). Nämä potilaat muuntavat etyylimorfiinia morfiiniksi nopeasti, jolloin morfiinin pitoisuus on odotettua suurempi.

Opioidimyrkytyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vakavissa tapauksissa potilaalla voi olla mahdollisesti henkeä uhkaavan ja erittäin harvoin kuolemaan johtavaan verenkierron tai hengityksen lamaantumiseen liittyviä oireita.

Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloijien osuudet on kuvattu seuraavassa:

Populaatio	Prevalenssi %
Afrikkalaiset/etiopialaiset	29 %
Afroamerikkalaiset	3,4 %–6,5 %
Aasialaiset	1,2 %–2 %
Valkoihoiset	3,6 %–6,5 %
Kreikkalaiset	6,0 %
Unkarilaiset	1,9 %
Pohjoiseurooppalaiset	1 %–2 %

Cocillana sisältää etanolia 92,3 mg/ml (46-461 mg/annos). Haitallinen alkoholismissa. Otettava huomioon raskaana olevilla naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Cocillana sisältää natriumia 5,96 mg/ml (2,98-29,8 mg/annos).

Cocillana sisältää metyyliiparahydroksibentsoattia (E218).

Cocillana sisältää poltettua sokeria 1,88 mg/ml (0,94-9,40 mg/annos). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Cocillana sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä (ks. myös kohta 4.3).

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Etyylimorfiini voimistaa muiden aineiden, esimerkiksi alkoholin, sedatiivien, antidepressanttien, antipsykoottien, unilääkkeiden ja antihistamiinien, keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Muut sytokromi P450 2D6 -entsyymien metaboloimat aineet voivat estää etyylimorfiinin metaboloitumista morfiiniksi. CYP 2D6:n kautta metaboloituvat ja yhteisvaikutuksille herkkiä ovat mm. perfenatsiini, tiordatsiini, tsuklopentiksoli, haloperidoli, risperidoni, amitriptyliini, imipramiini, klomipramiini, nortriptyliini, mianseriini, paroksetiini, fluoksetiini, useat masennuslääkkeet ja antipsykootit sekä kinidiini, flekainidi, propafenoni ja klorokiini.

Opioidit voivat hidastaa muiden lääkeaineiden imeytymistä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Cocillana oraalinesteen annosteluohjeiden mukaisella käytöllä ei ole havaittu raskaudelle haitallisia vaikutuksia. Etyylimorfiini saattaa aiheuttaa hengityslamaa ja vieroitusoireita vastasyntyneillä, joiden äidit ovat käyttäneet sitä viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Etyylimorfiinin käyttöä pitää varotoimenpiteenä välttää viimeisen raskauskolmanneksen ja synnytyksen aikana.

##### Imetys

Cocillana oraalinestettä ei pidä käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Etyylimorfiinia ja sen metaboliittia saattaa olla rintamaidossa. Jos potilas on ultranopea CYP2D6-metaboloija, etyylimorfiinin aktiivista metaboliittia morfiinia saattaa olla rintamaidossa, mikä erittäin harvinaisissa tapauksissa saattaa aiheuttaa imeväiselle opioidimyrkytyksen oireita, jotka voivat olla kuolemaan johtavia.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cocillanan sisältämä etyylimorfiini voi aiheuttaa jonkin verran sedaatiota ja motorisen suorituskyvyn heikkenemistä. Läkettä saavien potilaiden kyky ajaa autoa ja suoriutua tarkkuutta vaativista tehtävistä voi heikentyä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Opioidit, kuten etyylimorfiini, voivat aiheuttaa haittavaikutuksina mm. pahoinvointia, oksentelua, ummetusta ja väsymystä. Sappirakon toimintahäiriöt ovat myös mahdollisia. Pitkäaikaiskäytössä valmisteen sisältämä etyylimorfiini voi aiheuttaa riippuvuutta ja toleranssia.

Cocillana oraalinesteen sisältämien rohdosuuhteiden ihmisille aiheuttamista haittavaikutuksista ei ole nykyvaatimusten mukaista kliinistä tutkimustietoa.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet

Ruuansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus		
Maksa ja sappi		Sappirakon toiminnanhäiriöt	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaamisvaikeudet*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys		

\* Eturauhasvaivoista kärsivillä voi esiintyä virtsaamisvaikeuksia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen vakavuuden määrää etyylimorfiini, joka voi aiheuttaa aikuiselle kohtalaiset oireet 150–300 mg:n annoksin. Oireita voivat olla ainakin keskushermoston kiihotus tai lama, mioosi, huimaus, pahoinvointi, oksentelu, delirium, refleksien heikkeneminen, tajuttomuus ja hengityslama. Alkoholi ja muut keskushermostoa lamaavat aineet voimistavat etyylimorfiinin toksisuutta. Etyylimorfiinin pienimmäksi letaaliannokseksi on arvioitu 500 mg. Cocillana oraalinestepullon sisältämä määrä etyylimorfiinihydrokloridia on 250 mg/200 ml ja 625 mg/500 ml.

Lääkehiili ja mahdollisesti maha- ja suolenhuuhtelu estävät etyylimorfiinin imeytymistä. Opioidin aiheuttama hengityslama voidaan kumota naloksonilla (aikuiselle 0,4 mg, i.v., toistetaan tarvittaessa). Mahdolliset kouristukset hoidetaan diatsepaamilla (5–10 mg, i.v.).

#### *Pediatriset potilaat*

Yliannostuksen vakavuuden määrää etyylimorfiini, joka voi aiheuttaa imeväiselle vakavan myrkytyksen alle 20 mg:n annoksin. Opioidin aiheuttama hengityslama voidaan kumota naloksonilla (lapselle 10 µg/kg, i.v., toistetaan tarvittaessa). Mahdolliset kouristukset hoidetaan diatsepaamilla (lapselle 0,1–0,2 mg/kg, i.v.).

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opiumalkaloidit ja niiden johdokset, ATC-koodi: R05DA01.

Cocillana oraalinesteen pääasiallinen vaikuttava aine on etyylimorfiini. Etyylimorfiini, kuten muutkin opioidit hillitsee yskää vaikuttamalla suoraan ydinjatkoksessa sijaitsevaan yskänkeskukseen. Opioidien farmakologiset vaikutukset välittyvät elimistössä olevien opioidireseptoreiden kautta. Näiden reseptoreiden stimulaatiosta seuraa mm. kipua lievittäviä, euforisia ja ruoansulatuskanavan

liikkeitä vähentäviä vaikutuksia sekä toisaalta pahoinvointia, mioosia, neuroendokriinisiä vaikutuksia ja väsymystä. Opioidit voivat myös reseptoreista riippumatta vapauttaa histamiinia syöttösoluista.

Cocillana oraalinesteessä olevien rohdosuuhteiden kliinistä tehoa ei ole tieteellisesti osoitettu.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Oraalisesta etyyylimorfiinista imeytyy n. 50-90 %. Etyylimorfiinin suurin pitoisuus plasmassa saavutetaan n. 1 tunnin kuluessa lääkkeen nauttimisesta. Jakautumistilavuus on n. 3,5 l/kg. Etyylimorfiinin eliminaation puoliintumisaika on n. 2 tuntia. Etyylimorfiinin päämetaboliitit ovat etyyylimorfiini-6-glukuronidi, morfiini sekä noretyylimorfiini. Määrällisesti tärkein on etyyylimorfiini-6-glukuronidi, joksi muuttuu n. 30-50 %:a annoksesta. Etyylimorfiinin O-de-etylaatioreaktio, jossa syntyy morfiinia, näyttää olevan perinnöllisen polymorfismin (debrisokiintyyppinen) mukaan määräytynyt. Hitaasti metaboloivien ihmisten elimistössä etyyylimorfiinista muuttuu morfiiniksi vain noin 3 %, nopeiden metaboloijien elimistössä noin 15 %. Morfiinista muodostuu maksassa pääasiassa glukuronideja, joista ainakin morfiini-6-glukuronidilla on agonistisia ja morfiini-3-glukuronidilla antagonistisia vaikutuksia opioidireseptoreihin. N. 70 % lääkeannoksesta erittyy lähinnä metaboliitteina virtsaan. Kanta-aine erittyy täydellisesti vuorokauden sisällä, kun morfiini- ja noretyylimorfiini-metaboliitteja erittyy vielä kahden vuorokauden jälkeen lääkkeen nauttimisesta.

Cocillana oraalinesteen rohdosuuhteista imeytyvistä aineista ja niiden määristä ei ole luotettavaa tutkimustietoa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Morfiinin on todettu aiheuttaneen koe-eläinten jälkeläisille hermoston kehityshäiriöitä hyvin suurilla annoksilla (yli 100 mg/kg s.c.).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Metyyli parahydroksibentsoaatti (E218)  
Sorbitoli, nestemäinen (kiteytymätön) (E420)  
Glyseroli 85%  
Etanoli 96%  
Rommi  
Natriumsitraatti  
Poltettu sokeri (E150)  
Levomentoli  
Sakkariinatrium (E954)  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (15-25 °C).

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Ruskea lasipullo, tyyppi III, alumiinikierrekorkki; 200 ml ja 500 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ravistettava ennen käyttöä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9991

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. toukokuuta 1989  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. toukokuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.9.2015