

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cocillana oraalineste

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraalinestettä sisältää:

Etyylimorfiinihydrokloridia	1,25 mg
Seneganjuuresta (<i>Polygala senega</i> , L.) valmistettua nesteuutetta:	
Polygalae rad. extr. spir. fl. (1:1)	5,00 mg
uuttoliuotin 40 % V/V etanoli-vesi-seos	
Kokillaanankuoresta (<i>Guarea rusbyi</i> , (Britton) Rusby) valmistettua nesteuutetta:	
Guareae rusbyi cort. extr. spir. fl. (1:1)	8,75 mg
uuttoliuotin 55 % V/V etanoli-vesi-seos	
Euforbianyrtistä (<i>Euphorbia pilulifera</i> , L.) valmistettua nesteuutetta:	
Euphorbiae piluliferae herb. extr. spir. fl. (1:2)	45,00 mg
uuttoliuotin 55 % m/m etanoli-vesi-seos	
Paatsamankuoresta (<i>Rhamnus frangula</i> , L.) valmistettua nesteuutetta:	
Frangulae cort. extr. spir. fl. (1:1)	18,75 mg
uuttoliuotin 39 % V/V etanoli-vesi-seos	
Intialaisesta merisipulista (<i>Urginea indica</i> , 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 92,30 mg/ml oraalinestettä, natrium 5,96 mg/ml oraalinestettä, metyyli parahydroksibentsoaatti 1,25 mg/ml oraalinestettä, poltettu sokeri 1,88 mg/ml oraalinestettä ja sorbitoli 525,00 mg/ml oraalinestettä.

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

Alle 12-vuotiaat lapset: Cocillana-valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

12–17-vuotiaat nuoret: 2,5 ml 3 kertaa päivässä.

Cocillana-valmisteen käyttöä ei suositella 12–17 vuoden ikäisille nuorille, joiden hengitystoiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Alle 12 vuoden ikä vakavien ja henkeä uhkaavien haittavaikutusten suurentuneen riskin takia.
- 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 häiriöitä tai pään vamma, joka voi johtaa kallonsisäisen paineen kohoamiseen.

Etyylimorfiini voi aiheuttaa riippuvuutta ja toleranssia.

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Cocillana-valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Cocillana-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

CYP2D6-metabolia

Etyylimorfiini metaboloituu CYP2D6-maksaentsyymin välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi morfiiniksi. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää terapeutista vaikutusta saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista voi olla tämä vajaus. Jos potilas on nopea tai ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien haittavaikutusten kehittymisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla. Näiden potilaiden elimistö muuntaa etyylimorfiinia morfiiniksi nopeasti, jolloin morfiinin pitoisuus seerumissa 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 %

Lapset, joiden hengitystoiminta on heikentynyt

Etyylimorfiinin käyttöä ei suositella lapsille, joiden hengitystoiminta saattaa olla heikentynyt esimerkiksi neuromuskulaaristen häiriöiden, vakavien sydän- tai hengityselinsairauksien, ylähengitystie- tai keuhkoinfektioiden, monivammojen tai laajojen kirurgisten toimenpiteiden vuoksi. Nämä tekijät saattavat pahentaa morfiinimyrkytyksen oireita.

Apuaineet

Cocillana sisältää etanolia 92,3 mg/ml (231–461 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 (14,9–29,8 mg/annos).

Cocillana sisältää metyyliiparahydroksibentsoaattia (E218), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Cocillana sisältää poltettua sokeria 1,88 mg/ml (4,7–9,4 mg/annos). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiinipuutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Cocillana sisältää sorbitolia 525 mg/ml (1,3–2,6 g/annos). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä (ks. myös kohta 4.3). Sorbitoli saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja olla lievästi laksatiivinen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Etyylimorfiini voimistaa myös muiden aineiden, esimerkiksi alkoholin, antidepressanttien, antipsykoottien ja antihistamiinien, keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Muut sytokromi P450 2D6 -entsyymin 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 HedeImällisyys, 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-valmisteiden käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Tavanomaisia hoitoannoksia käytettäessä rintamaidossa saattaa olla hyvin pieniä määriä etyylimorfiinia ja sen aktiivista metaboliittia morfiinia ja on epätodennäköistä, että tällä olisi haitallista vaikutusta imetettävään lapseen. Jos potilas on kuitenkin ultranopea CYP2D6-metaboloija, aktiivista metaboliittia morfiinia saattaa olla rintamaidossa suurempia pitoisuuksia, 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. Lääkettä 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 toiminnanhäiriöt ovat myös mahdollisia. Pitkäaikaiskäytössä valmisteiden 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
Ruuansulatuselimistö	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 lääkevalmisteiden epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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. Alkoholit 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 etyylimorfiinista 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 päämetabolitit ovat etyylimorfiini-6-glukuronidi, morfiini sekä noretyylimorfiini. Määrällisesti tärkein on etyylimorfiini-6-glukuronidi, joksi muuttuu n. 30–50 %:a annoksesta. Etyylimorfiinin O-de-etylaatioreaktio, jossa syntyy morfiinia, näyttää olevan perinnöllisen polymorfismin (debrisokiinittyyppinen) mukaan määrätynyt. Hitaasti metaboloivien ihmisten elimistössä etyylimorfiinista 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
Sakkariininaatrium (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 pakkaus koot

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 Corporation
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

20.5.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cocillana oral vätska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral vätska innehåller:

Etylmorfinhydroklorid	1,25 mg
Flytande extrakt av senegarot (<i>Polygala senega</i> , L.):	
Polygalae rad. extr. spir. fl. (1:1)	5,00 mg
extraktionsmedel 40 % V/V etanol-vatten-blandning	
Flytande extrakt av kocillanabark (<i>Guarea rusbyi</i> , (Britton) Rusby):	
Guareae rusbyi cort. extr. spir. fl. (1:1)	8,75 mg
extraktionsmedel 55 % V/V etanol-vatten-blandning	
Flytande extrakt av euforbiaört (<i>Euphorbia pilulifera</i> , L.):	
Euphorbiae piluliferae herb. extr. spir. fl. (1:2)	45,00 mg
extraktionsmedel 55 % m/m etanol-vatten-blandning	
Flytande extrakt av brakvedbark (<i>Rhamnus frangula</i> , L.):	
Frangulae cort. extr. spir. fl. (1:1)	18,75 mg
extraktionsmedel 39 % V/V etanol-vatten-blandning	
Flytande extrakt av indisk sjölök (<i>Urginea indica</i> , Kunth):	
Urgineae indicae bulb. extr. spir. fl. (1:1)	0,36 mg
extraktionsmedel 55 % V/V etanol-vatten-blandning	

Hjälpämnen med känd effekt: etanol 92,30 mg/ml oral vätska, natrium 5,96 mg/ml oral vätska, metylparahydroxibensoat 1,25 mg/ml oral vätska, sockerkulör 1,88 mg/ml oral vätska och sorbitol 525,00 mg/ml oral vätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral vätska.

Brun, trögflytande vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av hosta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna: 2,5–5 ml 3–4 gånger per dag.

Pediatrisk population

Barn under 12 år: Cocillana är kontraindicerat för behandling av barn under 12 år (se avsnitt 4.3).

Ungdomar 12–17 år: 2,5 ml 3 gånger per dag.

Cocillana rekommenderas inte till ungdomar mellan 12–17 år vars andningsfunktion är nedsatt (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Ålder under 12 år, p.g.a. en ökad risk för att utveckla allvarliga eller livshotande biverkningar
- Om patienten är känd ultrasnabb metaboliserare avseende CYP2D6 (se avsnitt 4.4)
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Medfödd fruktosintolerans (på grund av sorbitol som preparatet innehåller, se avsnitt 4.4)
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Läkemedlet ska användas med försiktighet om patienten har någon allvarlig lungsjukdom, gallbesvär, störningar i hjärtats kranskärlscirkulation eller huvudskada som kan leda till att det intrakraniella trycket höjs.

Etylmorfin kan orsaka läkemedelsberoende och toleransutveckling.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av Cocillana och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska sedativa läkemedel förskrivas samtidigt endast till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Om det beslutas att förskriva Cocillana samtidigt med sedativa läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienten ska följas noga för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det är starkt rekommenderat att informera patienten och patientens närstående om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

CYP2D6-metabolism

Etylmorfin metaboliseras av leverenzymet CYP2D6 till morfin, som är den aktiva metaboliten. Om patienten har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer inte en tillräcklig terapeutisk effekt att uppnås. Uppskattningar tyder på att upp till 7 % av den kaukasiska populationen kan ha denna brist. Om patienten är en extensiv eller ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för biverkningar relaterade till opioidförgiftning även vid normalt förskrivna doser. Dessa patienter omvandlar snabbt etylmorfin till morfin, vilket resulterar i högre koncentrationer av morfin i serum än förväntat. Allmänna symtom på en morfinintoxikation inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I allvarliga fall kan symtom på cirkulations- eller andningsdepression ingå, vilka kan vara livshotande eller i mycket sällsynta fall dödliga.

En uppskattning av förekomsten av ultrasnabba metaboliserare i olika befolkningsgrupper sammanfattas nedan:

Population	Prevalens %
Afrikaner/etiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4 %–6,5 %
Asiater	1,2 %–2 %
Kaukasier	3,6 %–6,5 %
Greker	6,0 %
Ungrare	1,9 %
Nordeuropéer	1 %–2 %

Barn med nedsatt andningsfunktion

Etylmorfin rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion inkluderande neuromuskulära sjukdomar, allvarliga hjärt- eller andningstillstånd, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symtomen på morfinintoxikation.

Hjälpämnen

Cocillana innehåller etanol 92,3 mg/ml (231–461 mg/dos). Skadligt för personer som lider av alkoholism. Ska uppmärksammas hos gravida kvinnor, barn och högriskgrupper, såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Cocillana innehåller natrium 5,96 mg/ml (14,9–29,8 mg/dos).

Cocillana innehåller metylparahydroxibensoat (E218) som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Cocillana innehåller sockerkulör 1,88 mg/ml (4,7–9,4 mg/dos). Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Cocillana innehåller sorbitol 525 mg/ml (1,3–2,6 g/dos). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel (se också avsnitt 4.3). Sorbitol kan ge obehag i mage och kan ha en mild laxerande effekt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). Etylmorfin förstärker också den CNS-depressiva effekten av andra substanser, t.ex. alkohol, antidepressiva läkemedel, antipsykotika och antihistaminer.

Andra substanser som metaboliseras via cytokrom P450 2D6 enzymet kan förhindra metabolismen av etylmorfin till morfin. Substanser som metaboliseras via CYP2D6 och är känsliga för interaktioner är bland annat perfenazin, tioridazin, zuklopentixol, haloperidol, risperidon, amitriptylin, imipramin, klomipramin, nortriptylin, mianserin, paroxetin, fluoxetin, flera antidepressiva läkemedel och antipsykotika samt kinidin, flekainid, propafenon och klorokin.

Opioider kan fördröja absorptionen av andra läkemedelssubstanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vid användningen av Cocillana oral vätska enligt doseringsanvisningarna har inga skadliga effekter på graviditet observerats. Etylmorfin kan orsaka andningsdepression och utsättningsymtom hos den nyfödda om modern använt etylmorfin under den sista graviditetstrimestern. Som försiktighetsåtgärd ska användningen av etylmorfin undvikas under den sista graviditetstrimestern och vid förlossningen.

Amning

Användningen av Cocillana är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Vid vanliga behandlingsdoser kan etylmorfin och dess aktiva metabolit morfin förekomma i mycket små mängder i modersmjölken och det är osannolikt att detta skulle ha skadliga effekter på det ammade barnet. Om patienten däremot är en ultrasnabb metaboliserare avseende CYP2D6, kan större koncentrationer av den aktiva metaboliten morfin förekomma i modersmjölken. Detta kan i mycket sällsynta fall resultera i symtom på morfinintoxikation hos det ammade barnet, vilket kan vara dödligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cocillana innehåller etylmorfin som kan orsaka sedering i någon mån och kan försämra den motoriska prestationsförmågan. Förmågan att framföra fordon eller prestera i uppgifter som kräver noggrannhet kan försvagas hos patienter som intagit läkemedlet.

4.8 Biverkningar

Opioider såsom etylmorfin kan orsaka biverkningar som bl.a. illamående, kräkningar, förstoppning och trötthet. Funktionsstörningar i gallblåsan är också möjliga. Vid långvarigt bruk kan etylmorfin, som preparatet innehåller, orsaka beroende och tolerans.

Kliniska forskningsdata som uppfyller nuvarande krav saknas då det gäller biverkningar som växtextrakten i Cocillana oral vätska kan orsaka hos människan.

Frekvensen för biverkningar har definierats enligt följande:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar och förstoppning		
Lever och gallvägar		Funktionsstörningar i gallblåsan	
Njurar och urinvägar		Urineringssvårigheter*	
Allmänna symtom och symtom vid administreringssättet	Trötthet		

* Hos patienter med prostatabesvär kan urineringssvårigheter förekomma.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoserings allvarlighetsgrad bestäms av etylmorfin som kan orsaka måttliga symtom hos vuxna vid doser på 150–300 mg. Symtomen kan åtminstone vara excitation eller depression av det centrala nervsystemet, mios, yrsel, illamående, kräkningar, delirium, försvagade reflexer, medvetlöshet eller andningsdepression. Alkohol och andra substanser med CNS-depressiv effekt förstärker toxiciteten av etylmorfin. Den lägsta letala dosen för etylmorfin har uppskattats vara 500 mg. Mängden etylmorfinhydroklorid som Cocillana oral vätska-flaskorna innehåller är 250 mg/200 ml och 625 mg/500 ml.

Medicinskt kol och eventuellt mag- och tarmsköljning förhindrar absorptionen av etylmorfin. Andningsdepression som orsakas av opioider kan upphävas med naloxon (dos till vuxna 0,4 mg i.v., upprepas vid behov). Möjliga konvulsioner behandlas med diazepam (5–10 mg, i.v.).

Pediatrik population

Överdoserings allvarlighetsgrad bestäms av etylmorfin som kan orsaka en allvarlig förgiftning hos det ammade barnet vid doser under 20 mg.

Andningsdepression som orsakas av opioider kan upphävas med naloxon (dos till barn 10 µg/kg i.v., upprepas vid behov). Möjliga konvulsioner behandlas med diazepam (dos till barn 0,1–0,2 mg/kg, i.v.).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opiumalkaloider och derivat, ATC-kod: R05DA01.

Den huvudsakliga aktiva substansen i Cocillana oral vätska är etylmorfin. Såsom andra opioider, dämpar etylmorfin hosta genom att verka direkt på hostcentrumet i den förlängda mären. De farmakologiska effekterna hos opioider förmedlas via opioidreceptorerna i kroppen. Vid stimulering av dessa receptorer fås bl.a. smärtlindring, euforisk effekt och minskad motilitet i matspjälkningskanalen men även illamående, mios, neuroendokrina effekter och trötthet. Opioider kan också oberoende av receptorerna frigöra histamin från mastceller.

Den kliniska effekten hos växtextrakten i Cocillana oral vätska är inte vetenskapligt bevisad.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Av oral etylmorfin absorberas ca 50–90 %. Den maximala koncentrationen av etylmorfin i plasma uppnås inom ca 1 timme efter läkemedelsintag. Distributionsvolymen är ca 3,5 l/kg.

Eliminationshalveringstiden för etylmorfin är ca 2 timmar. De huvudsakliga metaboliterna av etylmorfin är etylmorfin-6-glukuronid, morfin och noretylmorfin. Den metabolit som är mest betydande gällande mängd är etylmorfin-6-glukuronid som ca 30–50 % av dosen omvandlas till. O-

deetyleringsreaktionen där etylmorfin bildar morfin verkar bero på genetisk polymorfism (av debrisoquin typ). Hos personer som är långsamma metaboliserare bildas endast ca 3 % morfin av etylmorfin, medan hos snabba metaboliserare bildas ca 15 % morfin. I levern omvandlas morfin huvudsakligen till glukuronider, varav åtminstone morfin-6-glukuronid har agonistiska och morfin-3-glukuronid har antagonistiska effekter på opioidreceptorerna. Cirka 70 % av läkemedelsdosen utsöndras främst som metaboliter i urinen. Modersubstansen utsöndras fullständigt inom ett dygn, medan metaboliterna morfin och noretylmorfin utsöndras ännu 2 dygn efter läkemedelsintaget.

Det finns inga pålitliga forskningsdata om absorberade ämnen och deras mängder i växtextrakten i Cocillana oral vätska.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Morfin har konstaterats orsaka störningar i utvecklingen av nervsystemet hos försöksdjurens avkomma vid mycket stora doser (över 100 mg/kg s.c.).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metylparahydroxibensoat (E128)
Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E420)
Glycerol 85 %
Etanol 96 %
Rom
Natriumcitrat
Sockerkulör (E150)
Levomentol
Sackarinnatrium (E954)
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasflaska, typ III, aluminiumskruvkork, 200 ml och 500 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Omskakas före användning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9991

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 maj 1989
Datum för den senaste förnyelsen: 23 maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.05.2021