

## 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 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 häiriötä 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 lyhytkestoinen.

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 vajuus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää terapeutista vaikutusta saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista voi olla tämä vajuus. 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:

<b>Populaatio</b>	<b>Prevalenssi %</b>
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 metyyliiparahydroksibentsoattia (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-isomaltaasin puutos, 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 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-valmisteen 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 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
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 lääkevalmisteen epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon 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. Alkoholit ja muut keskushermostoa lamaavat aineet voimistavat etyylimorfiinin toksisuutta. Etyylimorfiinin pieninmiksi 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 päämetaboliitit 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 (debrisokiintyyppinen) 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**

Metyyliparahydroksibentsoaatti (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**

11.6.2019