

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cosylan 1,7 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml mikstur inneholder:

Etylmorfinhydroklorid 1,7 mg

Cascara Soft Extract tilsvarende Purshianabark 50 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt: Etanol, sakkarose, sakkarinnatrium, glukose, benzosyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Brun oppløsning med mentolsmak

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Luftveisirritasjoner og vedvarende tørrhoste ved infeksjoner i de øvre luftveier.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne og ungdom over 12 år: 5 – 10 ml, helst ufortynnet, 3 – 4 ganger daglig.

Cosylan skal ikke brukes til barn under 12 år (se pkt. 4.3).

Cosylan anbefales ikke til ungdom i alderen 12 år til 18 år med nedsatt pustefunksjon (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Respirasjonsdepresjon.
- Barn under 12 år på grunn av økt risiko for å utvikle alvorlige og livstruende bivirkninger.
- Kvinner som ammer (se pkt. 4.6)
- Pasienter som har kjent, ultrarask legemiddelmetabolisme via CYP2D6

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Langvarig bruk kan føre til utvikling av avhengighet. Den respirasjonsnedsettende effekten av etylmorfin bør vurderes ved behandling av pasienter med obstruktive luftveissykdommer som søvnapné syndrom.

Risiko ved samtidig bruk av beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler: Samtidig bruk av Cosylan og beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av denne risikoen bør denne legemiddelkombinasjonen bare forskrives dersom det ikke finnes alternative behandlingsmuligheter. I slike tilfeller bør begge legemidlene brukes med laveste effektive dose og behandlingen bør være så kort som mulig. Pasienten bør følges nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. Informer pasienten og eventuelle omsorgspersoner om disse symptomene (se pkt. 4.5).

Metabolisering via CYP2D6

Etylmorfin metaboliseres via leverenzymet CYP2D6 til morfin som er etylmorfins aktive metabolitt. Hvis en pasient helt eller delvis mangler dette enzymet, vil man ikke oppnå tilstrekkelig terapeutisk effekt. Estimater tyder på at opp til 7 % av den kaukasiske populasjonen kan ha denne mangelen. Hvis en pasient derimot har rask eller ultrarask legemiddelmetabolisme er det økt risiko for å få bivirkninger forbundet med opioidtoksisitet, selv ved vanlige doser. Disse pasientene omdanner raskt etylmorfin til morfin noe som fører til høyere serumnivåer av morfin enn forventet. Vanlige symptomer på opioidtoksisitet omfatter forvirring, søvnighet, overfladisk pust, små pupiller, kvalme, oppkast, konstipasjon og manglende appetitt. I alvorlige tilfeller kan dette omfatte symptomer på sirkulasjons- og respirasjonsdepresjon som kan være livstruende og i svært sjeldne tilfeller fatalt. Den estimerte forekomst av ultrarask legemiddelmetabolisme i de ulike befolkningsgruppene er oppsummert nedenfor:

Populasjon	Forekomst i %
Afrikansk/Etiopisk	29%
Afroamerikansk	3.4% til 6.5%
Asiatisk	1.2% til 2%
Kaukasisk	3.6% til 6.5%
Gresk	6.0%
Ungarsk	1.9%
Nordeuropeisk	1% til 2%

Ungdom med nedsatt pustefunksjon

Det anbefales ikke å bruke Cosylan hos ungdom som kan ha nedsatt lungefunksjon, inkludert ved nevromuskulære lidelser, alvorlige hjerte- eller luftveislidelser, infeksjoner i de øvre luftveiene eller i lungene, multiple traumer eller omfattende kirurgiske inngrep. Disse faktorene kan forverre symptomene på morfinforgiftning.

Blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer

Det har vært observert redusert effekt av behandling med P2Y12-hemmer i løpet av den første dagen med samtidig behandling med P2Y12-hemmer og morfin (se pkt. 4.5).

Alkohol

Dette legemidlet inneholder 375,6 mg alkohol (etanol) i hver 10 ml dose. Dette tilsvarer 37,56 mg/ml (3,76 % w/v). Mengden per 10 ml dose tilsvarer 10 ml øl eller 4 ml vin.

Dette bør tas hensyn til hos gravide og ungdommer. Skadelig for personer med alkoholproblemer. En dose på 10 ml av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på 5,36 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 0,89 mg/100 ml. En voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil til sammenligning sannsynligvis ha en BAC på ca. 50 mg/100 ml. Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

Dette legemidlet inneholder sakkarose og glukose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder 13,7 mg benzosyre i hver 10 ml dose.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol sakkarinnatrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler: Samtidig bruk av opioider og beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler som barbiturater eller alkohol øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død på grunn av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen og varigheten av samtidig bruk bør være begrenset (se pkt. 4.4).

En forsinket og redusert eksponering for blodplatehemmende behandling med oral P2Y12-hemmer har vært observert hos pasienter med akutt koronarsyndrom behandlet med morfin. Denne interaksjonen kan være forbundet med redusert gastrointestinal motilitet og kan gjelde for andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer et potensial for redusert effekt av P2Y12-hemmer hos pasienter som samtidig får morfin og en P2Y12-hemmer (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

På grunn av risiko for påvirkning (tilvenning) av barnet bør etylmorfin bare brukes i terapeutiske doser over korte perioder. Preparatet skal bare brukes ved graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

Amming

Cosylan skal ikke brukes under amming (se pkt. 4.3). Ved normale terapeutiske doser kan etylmorfin og dets aktive metabolitter være til stede i morsmelk i meget lave doser, men det er lite sannsynlig at dette påvirker barnet som ammes. Hvis pasienten imidlertid har ultrarask metabolisme via CYP2D6, kan det være høyere nivåer av den aktive metabolitten morfin i morsmelken. Dette kan i meget sjeldne tilfeller føre til symptomer på opioidtoksisitet hos barnet, som kan være fatalt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cosylan kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene av Cosylan er relatert til de farmakologiske effektene av etylmorfin. For Cosylan finnes det ikke moderne klinisk dokumentasjon som kan tjene som underlag for bedømming av bivirkningsfrekvensen.

Bivirkningene er klassifisert etter organsystem og frekvens. Frekvensene er inndelt på følgende måte: Svært vanlige ($>1/10$) vanlige ($\geq 1/100$ $<1/10$) mindre vanlige ($\geq 1/1000$ $<1/100$) sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ $<1/1000$) svært sjeldne ($<1/10\ 000$) ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet	Ukjent frekvens	Angioødem, anafylaktisk reaksjon,
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Omtåket og dysfori, spesielt ved høye doser
	Ukjent frekvens	Hallusinasjoner, tretthet, døsighet
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme og brekninger
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Galleveisdyskinesi
	Ukjent frekvens	Leverreaksjon som transaminasestigning
Hud- og underhudssykdommer	Ukjent frekvens	Eksantem, urticaria
Sykdommer i nyre og urinveier	Ukjent frekvens	Urinretensjon

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Etylmorfin:

Etylmorfin kan gi respirasjonshemming og nedsatt grad av bevissthet. Samtidig inntak av rusmidler eller legemidler som gir CNS-depresjon, for eksempel alkohol, barbiturater eller benzodiazepiner, vil øke toksisiteten av etylmorfin.

Stor individuell forskjell i følsomhet. Eldre og små barn er spesielt følsomme for etylmorfin.

Toksisk dose for etylmorfin varierer mye fra person til person. Noe av grunnen til dette er toleranseutvikling hos kroniske brukere. Ved vurdering av etylmorfinforgiftning er det viktig å ta hensyn til grad av tilvenning.

Toksisk dose/kasus for etylmorfin, voksne:

- 120 mg fordelt på to doser i løpet av 3 timer ga lett til moderat forgiftning.
- 250 mg til mann på 70 år ga moderat til alvorlig forgiftning.

Symptomer:

Hovedrisikoen er CNS-påvirkning (både eksitasjon og depresjon) og respirasjonsdepresjon, som kan opptre sent i forløpet. Moderat dose gir sløvhets, svimmelhet, ataksi, hodepine, eksitasjon, tremor, motorisk uro, miose, samt hos spebarn påvirket respirasjon. Ved høyere doser sees erytem, koma, men også delirium, krampes, eventuelt hypotensjon. Kvalme, brekninger. Ved alvorlig forgiftning eventuelt risiko for rabdomyolyse og nyresvikt.

Behandling:

Hvis ventrikkeltømming, bruk kull. Nøye observasjon av respirasjon, bevissthetsgrad og sirkulasjon. Nalokson ved respirasjonsdepresjon. Dosen gjentas til respirasjonen er normalisert. Høy beredskap for assistert respirasjon. Ved krampes diazepam. Symptomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hoste- og forkjølelsesmidler, opiumsalkaloider og derivater.
ATC-kode: R05D A01

Etylmorfin demper hosterefleksens ved en direkte effekt på hostesenteret i den forlengede marg. For å motvirke den forstoppende effekten av etylmorfin er sagra-dabarkestrakt tilsatt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter en engangsdose av Cosylan er den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for etylmorfin 2 timer. Etylmorfin har en virketid på 4 – 6 timer.

Etylmorfin metaboliseres til etylmorfin-6-glukuronid, morfin og noretylmorfin. Hovedmetabolitt er etylmorfin-6-glukuronid. Morfin og glukuronkonjugert morfin har farmakologisk aktivitet. 77% av gitt dose etylmorfin gjenfinnes i urinen etter 48 timer (i uforandret form og som metabolitter).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Levomentol
Etanol 96%
Sakkarose
Sakkarinnatrium
Glukosesirup
Sitronsyremonohydrat
Benzosyre (E 210)
Karamell (E 150)
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassflaske i pappsjaktel 125 ml, 180 ml og 300 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatis AS
Postboks 194
1371 Asker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

187

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. november1936
Dato for siste fornyelse: 6. oktober 2002

10. OPPDATERINGSDATO 05.06.2024