

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pepcidduo, tyggetablett.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tyggetablett inneholder:

Famotidin	10,00 mg
Magnesiumhydroksid	165,00 mg
Kalsiumkarbonat	800,00 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Laktosemonohydrat (62,31 mg pr. tablett), glukosemonohydrat (642,61 mg pr. tablett) og benzylalkohol (0,000238 mg pr. tablett). Hver tablett inneholder maltodekstrin (71,41 mg pr. tablett) som inneholder glukose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Merk: 165 mg magnesiumhydroksid tilsvarer 69,3 mg av grunnstoffet magnesium, og 800 mg kalsiumkarbonat tilsvarer 320 mg av grunnstoffet kalsium.

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetablett.

Grønnfarget, spraglete, rund, konkav tyggetablett preget med P.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pepcidduo er indisert til kortvarig symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt hos voksne og barn over 16 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og barn over 16 år

En tyggetablett tygges grundig når symptomene oppstår, og svelges fortrinnsvis med et glass vann.

Doseringen skal ikke overstige to tabletter per døgn.

Behandlingstiden er begrenset til to uker (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Pepcidduo hos barn under 16 år har ennå ikke blitt fastslått (ingen tilgjengelige data).

Eldre

Ingen dosejustering hos eldre er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Pepcidduo er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør kontakte lege før de benytter kombinasjonen av famotidin og antacida (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for kombinasjonen av famotidin og antacida ved nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nyresvikt.
- Krysssensitivitet for H₂-reseptorantagonister har blitt sett. Kombinasjonen av famotidin og antacida bør ikke gis til pasienter med en historie med overfølsomhet for andre H₂-reseptorantagonister.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

- Pasienter bør konsultere lege eller apotek før samtidig bruk av noen andre legemidler. Antacida kan interagere med visse legemidler (se pkt. 4.5).
- Pasienter med nedsatt nyre – eller leverfunksjon bør kontakte lege før bruk av Pepcidduo. Ved nedsatt nyrefunksjon bør magnesium- og kalsiumnivå i serum monitoreres.
- Pepcidduo er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).
- Ettersom enkelte alvorlige underliggende tilstander kan ha liknende symptomer som vanlige fordøyelsesplager, bør pasienten kontakte lege ved fordøyelsesplager kombinert med utilsiktet vekttap, problemer med å svelge, vedvarende abdominalsmerter, halsbrann som opptrer for første gang eller dersom disse symptomene nylig har endret seg.
- Pasienter med kjent hyperkalsemi, hypermagnesemi, hypofosfatem, hyperkalsiuri eller historie med nyrestein eller nefrokalsinose bør kontakte lege før bruk av kombinasjonen av famotidin og antacida.
- Ettersom dette produktet inneholder laktose, glukose og benzyllalkohol:
 - Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.
 - Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.
 - Dette legemidlet inneholder 0,000238 mg benzyllalkohol i hver tablett. Dette tilsvarer 0,000129 mg/g. Benzyllalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum benzyllalkohol, spesielt hos pasienter som er gravide eller ammer, eller hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon, på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).
- Ved langtidsbruk, spesielt ved samtidig behandling med andre kalsium produkter og/eller vitamin D, er det fare for hyperkalsemi med påfølgende nedsatt nyrefunksjon.
- Pasienter bør avbryte behandling og kontakte lege dersom nye symptomer oppstår eller hvis de opplever dysfagi (problemer med å svelge), odynofagi (smerter ved svelging), kraftig oppkast, melena (svart avføring), kvalningsfølelse eller brystmerter.

Forsiktighetsregler

Hvis symptomene vedvarer eller forverres etter 2 uker sammenhengende behandling, må det utføres en etiologisk utredning og behandlingen bør revurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner relatert til antacida (magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat)

Antacida interagerer med flere andre legemidler som inntas peroralt. Det er observert en reduksjon i absorpsjonen av enkelte legemidler som inntas samtidig med antacida. Som en forsiktighetsregel anbefales det at det bør gå minst 2 timer mellom inntak av antacida og legemidlene nevnt nedenfor.

Antibiotika (klindamycin, sykliner, kinoloner og fluorokinoloner, penicillaminer, etambutol, isoniazid), betablokkere, bisfosfonater, glukokortikoider, fenotiazin nevroleptika, tyreoidhormoner, salisylater, klorokin, diflunisal, digoksin, estramustin, feksofenadin, fluor, indometasin, jern, ledipasvir, proguanil, rosuvastatin, strontium, sink, natrium- og kalsiumpolystyrenesulfonat, sulpirid, teriflunomid.

Biotilgjengeligheten til antiretrovirale legemidler (f.eks. integrasehemmere som raltegravir, dolutegravir, elvitegravir) blir signifikant redusert av antacida som inneholder metalliske kationer og kosttilskudd.

Tiaziddiuretika reduserer urinutskillelsen av kalsium. På grunn av økt risiko for hyperkalsemi, skal serumkalsium overvåkes regelmessig ved samtidig bruk av tiaziddiuretika.

Interaksjoner relatert til famotidin

På grunn av H₂-reseptorantagonist effekten kan famotidin redusere absorpsjonen av følgende legemidler:

- Atazanavir
- Rilpivirin
- Cyanokobalamin
- De fleste tyrosinkinasehemmere (med unntak av vandetanib, imatinib).

Samtidig administrering av famotidin og tyrosinkinasehemmere (TKI) dasatinib, erlotinib, gefitinib og pazopanib kan minske plasmakonsentrasjonen av TKI, som fører til lavere effekt. Derfor anbefales det ikke samtidig administrering av famotidin og disse TKI. For ytterligere spesifikke anbefalinger henvises det til produktinformasjonen til det respektive TKI-legemiddelet.

Risiko for tap av effekt av kalsiumkarbonat som fosfatbinder ved samtidig administrering med famotidin hos hemodialysepasienter.

Interaksjoner relatert til både famotidin og antacida

Famotidin og antacida kan redusere absorpsjonen av følgende legemidler og samtidig administrering skal unngås om mulig:

- Azole antimykotika (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol)
- Ulipristal.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Famotidin:

En stor mengde data fra gravide kvinner (mer enn 1000 eksponerte utfall)vinner indikerte ingen misdannelser eller foster-/neonatal toksisitet.

Kalsiumkarbonat og magnesiumhydroksid:

Det finnes kun begrensede data tilgjengelig fra dyrestudier. Hos gravide kvinner er det ikke sett misdannelser eller fostertoksiske effekter ved anbefalt dosering, men tilgjengelige data under graviditet er for begrenset til å utelukke enhver risiko.

Det bør tas i betraktning tilstedeværelse av:

- magnesiumsalter med risiko for diaré
- kalsiumsalter, som etter langvarig behandling ved høye doser, kan eksponere for risiko for hyperkalsemi med kalsinose av ulike organer, spesielt nefrokalsinose.

Famotidin, kalsiumkarbonat og magnesiumhydroksid:

Det er ingen tilstrekkelige, velkontrollerte kliniske studier for kombinasjonen kalsiumkarbonat, famotidin og magnesiumhydroksid hos gravide eller ammende kvinner.

Dette legemidlet skal ikke brukes under graviditet med mindre potensiell nytte av behandlingen for mor oppveier potensiell risiko for fosteret som utvikler seg.

Amming

Famotidin har blitt identifisert hos nyfødte/spedbarn som ammes av behandlede kvinner. Det finnes ikke tilstrekkelige data på effekten av famotidin hos nyfødte/spedbarn.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for mor, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med kombinasjonen famotidin og antacida skal avsluttes/avstås fra.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Noen pasienter har opplevd bivirkninger som svimmelhet og somnolens mens de tar famotidin. Pasienter bør informeres om at de skal unngå å kjøre bil, bruke maskiner eller utføre aktiviteter som krever rask reaksjon/årvåkenhet hvis de merker disse symptomene (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Frekvensene er angitt etter følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Bivirkningefordelt etter kroppssystem (rapportert etter behandling med kombinasjonen av famotidin og antacida):

Kroppssystem	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhet Anafylaktisk reaksjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Nervøsitet Parestesi Svimmelhet
	Ikke kjent	Somnolens

Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Abdominal smerter og ubehag, Abdominal distensjon Kvalme Diaré Flatulens Dyspepsi Sure oppstøt Dysguesi Orofaryngeal smerte og ubehag Tørr munn, tørste Oppkast
	Ikke kjent	Smerter i øvre abdomen
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Pruritus Utslett Urtikaria Angioødem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Asteni Fatigue

Andre bivirkninger sett i isolerte rapporter med høyere dose famotidin kan i prinsippet ikke ekskluderes. Det har vært svært sjeldne rapporter av:

- Hud: alvorlige hudreaksjoner (toksisk epidermal nekrolyse) som med andre H2-reseptorantagonister.
- Overfølsomhetsreaksjoner: bronkospasme.
- Leversykdom inkludert hepatisk kolestatitt og forhøyet laboratorieverdier for transaminaser, gamma-GT, alkalinfosfatase og bilirubin.
- Nevrologiske sykdommer som hallusinasjoner, desorientering, forvirring og søvnløshet, epileptisk anfall, søvnighet, agitasjon og depresjon. Disse er rapportert reversible ved seponering av legemiddel.
- Blodsykdom som trombocytopeni, leukopeni, agranulocytose og pancytopeni.
- Muskel-skjelett sykdom som muskelkramper.
- Andre som impotens, redusert libido, ømme bryst.
- Alopesi
- Malaise

Følgende bivirkninger er rapportert som følge av antacida inneholdende kalsium- og magnesiumsalter:

- endret frekvens og konsistens av avføring, oppblåst og full mage.

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Pasienter har tolerert doser av famotidin på opptil 800 mg/dag i mer enn ett år uten utvikling av signifikante bivirkninger.

Ingen spesifikke symptomer på overdose har blitt identifisert med denne kombinasjonen av virkestoffer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: H₂-reseptorantagonister / antacida,
ATC-kode: A02B A53: Famotidin, kombinasjoner

Famotidin reduserer produksjonen av syre og pepsin, samt reduserer volumet av basal, nokturnal og stimulert magesaftsekresjon.

Magnesiumhydroksid og kalsiumkarbonat har antacide egenskaper ved nøytralisering. Syrenøytraliserende kapasitet per tablett er beregnet til 21 mEq (USP).

En studie der pH-verdien ble målt i magesekk og spiserør på 23 pasienter, viste at administrering av en kombinasjon av famotidin 10 mg og antacida 21 mEq sammen med 60 ml vann en time etter et kveldsmåltid med høyt fettinnhold, førte til en umiddelbar økning av pH-verdi i spiserøret.

Økning av pH-verdi i magesekken var større enn økningen observert ved placebo og antacida alene, og opprettholdes i 12 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til famotidin blir ikke signifikant endret ved samtidig administrering av magnesiumhydroksid 165 mg og kalsiumkarbonat 800 mg.

Famotidin

Famotidin har lineær kinetikk.

Famotidin absorberes hurtig med doserelatert maksimal plasmakonsentrasjon 1-3 timer etter administrering.

Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av en peroral dose er 40-45 %. Dette påvirkes ikke av inntak av mat. First-pass metabolismen er minimal. Gjentatte doser fører ikke til akkumulering av legemiddel.

Proteinbindingen i plasma er relativt lav (15-20 %). Halveringstiden i plasma etter én enkelt peroral dose eller flere gjentatte doser (i 5 dager) er ca. 3 timer.

Metaboliseres i leveren til en inaktiv sulfoksid metabolitt.

Etter peroral administrering utskilles 65-70 % av absorbert dose i urinen, 25-30 % som uforandret forbindelse. Renal clearance er 250-450 ml/min, hvilket indikerer noe tubulær utskillelse. En liten mengde kan bli utskilt som sulfoksid.

Halveringstiden er forlenget hos pasienter med nyresvikt.

Kalsiumkarbonat og magnesiumhydroksid:

Kalsiumkarbonat og magnesiumhydroksid omdannes til løselige kloridsalter av magesyren. Ca. 10 % av kalsium og 15-20 % av magnesium absorberes. Resten av de løselige kloridsaltene gjendannes til uløselige salter og elimineres via faeces. Hos individer med normal nyrefunksjon vil de små mengdene absorbert kalsium og magnesium hurtig utskilles via nyrene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Preklinisk data for famotidin viser ingen spesiell fare for mennesker basert på tradisjonelle studier på sikkerhet, farmakologi, gjentatt-dose toksisitet, gentoksisitet, karsinogen potensiale og reproduksjonstoksitet.

GENERELL TOKSIKOLOGI

Famotidin

Famotidin har lav toksisitet ved første dosering og ved gjentatt oral dosering.

Magnesiumhydroksid

Magnesiumhydroksid har lav toksisitet ved første dosering og ved gjentatt oral dosering.

Kalsiumkarbonat

Kalsiumkarbonat har lav toksisitet ved første dosering og ved gjentatt oral dosering.

GENTOKSIKOLOGI

Famotidin

Famotidin ble rapportert å være ikke-gentoksisk i *in-vitro*- og *in-vivo*-tester.

Magnesiumhydroksid

Magnesiumhydroksid ble rapportert å være ikke-gentoksisk i *in-vitro*-tester.

Kalsiumkarbonat

Kalsiumkarbonat er rapportert å være ikke-gentoksisk i *in-vitro*-tester.

KARSINOGENITET

Famotidin

Famotidin viste ikke karsinogen potensial i dyrestudier.

Magnesiumhydroksid

Ingen karsinogenitetsdata for magnesiumhydroksid er rapportert i publisert litteratur. Mus som fikk magnesiumklorid i 96 uker viste imidlertid ikke karsinogen potensial.

Kalsiumkarbonat

Det finnes ingen tilgjengelige prekliniske data. Det er imidlertid ikke sannsynlig at kalsiumkarbonat har karsinogen potensial siden både kalsium og karbonat finnes naturlig i cellesystemer hos mennesker.

UTVIKLING OG REPRODUKSJONSTOKSISITET

TERATOGENISITET

Famotidin

Famotidin viste ingen teratogene effekter i studier utført på rotte og kanin.

Magnesiumhydroksid

Magnesiumhydroksid forårsaket ingen teratogene effekter i en kombinert reproduksjons/utviklingsstudie med gjentatt dosering på rotter.

Kalsiumkarbonat

Kalsiumkarbonat førte ikke til reproduksjons/teratogenitet hos rotter.

FERTILITET

Famotidin

Famotidin nedsatte ikke fertilitet i studier på reproduksjonstoksitet hos rotte og kanin.

Magnesiumhydroksid

Magnesiumhydroksid forårsaket ikke effekter på reproduksjon i en kombinert, reproduksjons/utviklingstoksikologistudie ved gjentatt dosering hos rotte.

Kalsiumkarbonat

Kalsiumkarbonat viste ingen effekter på fertilitet i en kombinert, reproduksjons/utviklingstoksikologistudie ved gjentatt dosering hos rotte.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

- glukosemonohydrat
- sukralose (E955)
- laktosemonohydrat
- krysspovidon
- celluloseacetat
- maltodekstrin (inneholder glukose)
- parafin, flytende
- magnesiumstearat (E572)
- hypromellose (E464)
- hydroksypropylcellulose (E463)
- kjølig spearmintsmak (inneholder benzylalkohol)
- prosweet smak (sukkerfri)
- FD&C Blue No. 1, Aluminium Lake, Certified
- jernoksid (gult) (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 tyggetabletter i blister (PVC/ACLAR)
6 tyggetabletter i blister (PVC/ACLAR)
12 tyggetabletter i blister (PVC/ACLAR)
18 tyggetabletter i blister (PVC/ACLAR)
24 tyggetabletter i blister (PVC/ACLAR)

Ikke alle pakningsstørrelsene vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

McNeil Sweden AB, Solna, Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

00-2960

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. januar 2001

Dato for siste fornyelse: 21. september 2009

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2023