**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΏΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Pentasa 4 g κοκκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 4 g μεσαλαζίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κοκκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κοκκία χρώματος λευκού-γκρι έως ανοιχτού λευκού-καφέ

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ελκώδης κολίτιδα.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Ελκώδης κολίτιδα

**Ενήλικες**

*Ενεργή νόσος*

Εξατομικευμένη δοσολογία, έως και 4 g μεσαλαζίνης άπαξ ημερησίως ή διαιρεμένα σε 2 δόσεις.

*Θεραπεία συντήρησης*

Εξατομικευμένη δοσολογία. Συνιστώμενη δοσολογία, 2 g μεσαλαζίνης άπαξ ημερησίως.

**Παιδιατρικός πληθυσμός:**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Μόνο περιορισμένη τεκμηρίωση υπάρχει για τη δράση σε παιδιά (ηλικίας 6-18 ετών).

Παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω:

*Eνεργή νόσος*: Να καθορίζεται εξατομικευμένα, ξεκινώντας με 30-50 mg/kg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις. Μέγιστη δόση: 75 mg/kg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις. Η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 g/ημέρα (μέγιστη δόση ενηλίκων).

*Θεραπεία συντήρησης:* Να καθορίζεται εξατομικευμένα, ξεκινώντας με 15-30 mg/kg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις. Η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 g/ημέρα (συνιστώμενη δόση ενηλίκων).

Γενικά συνιστάται ότι μπορεί να χορηγηθεί το μισό της δόσης των ενηλίκων σε παιδιά με σωματικό βάρος έως 40 kg και η κανονική δόση των ενηλίκων σε εκείνα με σωματικό βάρος μεγαλύτερο των 40 kg.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

*Τα κοκκία δεν πρέπει να μασώνται.*

*Το περιεχόμενο του φακελλίσκου πρέπει να τοποθετείται πάνω στη γλώσσα και να καταπίνεται ολόκληρο με μικρή ποσότητα νερού ή χυμού πορτοκάλι.*

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη μεσαλαζίνη, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή στα σαλικυλικά.

Σοβαρή ηπατική και/ή νεφρική δυσλειτουργία.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Συνιστάται προσοχή όταν λαμβάνουν θεραπεία ασθενείς με αλλεργία στη σουλφασαλαζίνη (κίνδυνος αλλεργίας στα σαλικυλικά). Σε περιπτώσεις οξέων συμπτωμάτων δυσανεξίας, δηλ. εμφάνιση κοιλιακών κραμπών, κοιλιακού άλγους, πυρετού, σοβαρής κεφαλαλγίας και εξανθήματος, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται άμεσα.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με βλάβη της ηπατικής λειτουργίας. Οι παράμετροι της ηπατικής λειτουργίας όπως η ALT ή η AST πρέπει να αξιολογούνται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ανάλογα με την κρίση του θεράποντα γιατρού.

Το φάρμακο δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας και σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται τακτικά (π.χ. κρεατινίνη ορού), ειδικότερα κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης της θεραπείας. Η κατάσταση των ουροφόρων οδών (με χρωματομετρικές ταινίες εμβάπτισης) πρέπει να προσδιορίζεται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανάλογα με την κρίση του θεράποντα γιατρού. Σε ασθενείς που εμφανίζουν νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο νεφροτοξικότητας επαγόμενης από τη μεσαλαζίνη. Η ταυτόχρονη χρήση άλλων γνωστών νεφροτοξικών παραγόντων, όπως είναι τα ΜΣΑΦ και η αζαθειοπρίνη, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφρικών αντιδράσεων.

Προσοχή συνιστάται σε ασθενείς με ενεργό πεπτικό έλκος.

Ασθενείς με πνευμονική νόσο, ειδικότερα με άσθμα, πρέπει να παρακολουθούνται πολύ προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί σπάνια αντιδράσεις καρδιακής υπερευαισθησίας (μύο- και περικαρδίτιδα) που επάγονται από τη μεσαλαζίνη. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σοβαρή δυσκρασία του αίματος με μεσαλαζίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται να πραγματοποιούνται εξετάσεις αίματος για τη διαφορική μέτρηση του αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ανάλογα με την κρίση του θεράποντα γιατρού. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται όταν υπάρχει υποψία ή ένδειξη αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ως κατευθυντήρια γραμμή, συνιστώνται έλεγχοι παρακολούθησης 14 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, και ακολούθως δύο έως τρεις επιπλέον έλεγχοι σε διαστήματα των 4 εβδομάδων. Εάν τα ευρήματα είναι φυσιολογικά, οι έλεγχοι παρακολούθησης πρέπει να διεξάγονται κάθε τρεις μήνες. Εάν εμφανιστούν επιπρόσθετα συμπτώματα, οι έλεγχοι αυτοί πρέπει να διεξάγονται άμεσα.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Η θεραπεία συνδυασμού Pentasa και αζαθειοπρίνης ή 6-μερκαπτοπουρίνης ή θειογουανίνης κατέδειξε υψηλότερη συχνότητα μυελοκατασταλτικών επιδράσεων, και δε μπορεί να αποκλειστεί αλληλεπίδραση, ωστόσο, ο μηχανισμός που υποκρύπτεται πίσω από την αλληλεπίδραση δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων και πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα το δοσολογικό σχήμα της θειοπουρίνης.

Υπάρχει ανεπαρκής ένδειξη ότι η μεσαλαζίνη μπορεί να μειώσει την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το Pentasa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας εκτός όταν τα πιθανά οφέλη από τη θεραπεία υπερισχύουν των πιθανών κινδύνων κατά τη γνώμη του γιατρού.

Εγκυμοσύνη: Η μεσαλαζίνη είναι γνωστό ότι διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό. Δεδομένα από ένα περιορισμένο αριθμό κυήσεων που εκτέθηκαν στη μεσαλαζίνη δεν καταδεικνύουν ανεπιθύμητες ενέργειες της μεσαλαζίνης στην κύηση ή στην υγεία του εμβρύου/νεογνού. Έως και σήμερα δεν υπάρχουν άλλα διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Μελέτες σε ζώα με από του στόματος μεσαλαζίνη δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στην κύηση, στην εμβρυο-εμβρυϊκή ανάπτυξη, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Διαταραχές του αίματος (λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία) έχουν αναφερθεί σε νεογέννητα μητέρων που ελάμβαναν θεραπεία με Pentasa.

Σε ένα μεμονωμένο περιστατικό μετά από μακροχρόνια χρήση υψηλής δόσης μεσαλαζίνης (2-4 g, από του στόματος) κατά τη διάρκεια της κύησης, αναφέρθηκε νεφρική ανεπάρκεια στο νεογνό.

Θηλασμός: Η μεσαλαζίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η συγκέντρωση της μεσαλαζίνης στο μητρικό γάλα είναι χαμηλότερη από ότι στο μητρικό αίμα, ενώ ο μεταβολίτης – ακετυλομεσαλαζίνη - εμφανίζεται σε παρόμοιες ή αυξημένες συγκεντρώσεις. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες μελέτες με το Pentasa κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Μέχρι σήμερα είναι διαθέσιμη μόνο περιορισμένη εμπειρία για τη χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας σε γυναίκες μετά από του στόματος χορήγηση. Δεν μπορούν να αποκλεισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως η διάρροια. Εάν το βρέφος εμφανίσει διάρροια, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί.

Γονιμότητα:

Δεδομένα ζώων για τη μεσαλαζίνη δεν καταδεικνύουν καμία επίδραση στην ανδρική και θηλυκή γονιμότητα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Pentasa δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές είναι διάρροια (3%), ναυτία (3%), κοιλιακό άλγος (3%), κεφαλαλγία (3%), έμετος (1%), και εξάνθημα (1%). Μπορεί να εμφανισθούν περιστασιακά αντιδράσεις υπερευαισθησίας και πυρετός λόγω του φαρμάκου.

*Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, βάσει κλινικών δοκιμών και αναφορών από την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Κατηγορία/Οργανικό σύστημα | Συχνές≥1/100 έως <1/10  | Σπάνιες ≥1/10.000 έως ≤1/1.000  | Πολύ σπάνιες≤1/10.000  |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |  |  | Ηωσινοφιλία (ως μέρος μίας αλλεργικής αντίδρασης)Αλλοιωμένες εξετάσεις αίματος (αναιμία, απλαστική αναιμία, λευκοπενία (συμπ. κοκκιοκυτταροπενίας και ουδετεροπενίας), θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία) |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  |  | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αλλεργικό εξάνθημαΠανκολίτιδα |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Κεφαλαλγία | Ζάλη | Περιφερική νευροπάθειαΚαλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση σε εφήβους |
| Καρδιακές διαταραχές |  | Μυοκαρδίτιδα\*Περικαρδίτιδα\* | Περικαρδιακή συλλογή |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου |  |  | Αλλεργικές και ινωτικές αντιδράσεις των πνευμόνων (συμπ. δύσπνοιας, βήχα, βρογχόσπασμου, αλλεργικής κυψελίτιδας, πνευμονικής ηωσινοφιλίας, διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονίτιδας, πλευρίτιδας) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | ΔιάρροιαΚοιλιακό άλγοςΝαυτίαΈμετος | Οξεία παγκρεατίτιδα\*Αυξημένη αμυλάση(σε αίμα και/ή ούρα)Μετεωρισμός |  |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων |  |  | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, παράμετροι χολόστασης και χολερυθρίνη, ηπατοτοξικότητα (συμπ. ηπατίτιδας\*, χολοστατικής ηπατίτιδας, κίρρωσης, ηπατικής ανεπάρκειας) |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Εξάνθημα (συμπ. κνίδωσης, ερυθηματώδους εξανθήματος) |  | Αναστρέψιμη αλωπεκίαΟίδημα του Quincke |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |  |  | ΜυαλγίαΑρθραλγίαΑντιδράσεις τύπου ερυθηματώδη λύκου |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών |  |  | Βλάβη της νεφρικής λειτουργίας (συμπ. διάμεσης νεφρίτιδας\* (οξείας και χρόνιας), νεφρωσικού συνδρόμου, νεφρική ανεπάρκεια (οξεία/χρόνια) Δυσχρωματισμός των ούρων. |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού |  |  | Ολιγοσπερμία (αναστρέψιμη) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης |  |  | Πυρετός λόγω του φαρμάκου |

(\*) Ο μηχανισμός της επαγόμενης από τη μεσαλαζίνη μυο- και περικαρδίτιδας, παγκρεατίτιδας, νεφρίτιδας και ηπατίτιδας δεν είναι γνωστός, αλλά μπορεί να έχει αλλεργική προέλευση.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αρκετές από αυτές τις διαταραχές μπορεί να οφείλονται στην ίδια τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

**Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

**Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία**

Οξεία εμπειρία σε ζώα: Μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση μεσαλαζίνης 920 mg/kg σε αρουραίους και εφάπαξ από του στόματος δόσεις μεσαλαζίνης 5 g/kg σε χοίρους δεν ήταν θανατηφόρες.

Εμπειρία στον άνθρωπο: Υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα για την υπερδοσολογία (π.χ. επιδιωκόμενη αυτοκτονία με υψηλές από του στόματος δόσεις μεσαλαζίνης), που δεν καταδεικνύουν νεφρική ή ηπατική τοξικότητα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Υπήρξαν αναφορές ασθενών που λάμβαναν ημερήσιες από του στόματος δόσεις 8 γραμμαρίων για ένα μήνα χωρίς καμία ανεπιθύμητη ενέργεια.

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας στον άνθρωπο: Συμπτωματική θεραπεία σε νοσοκομείο. Στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη φάρμακα του εντέρου, αμινοσαλικυλικό οξύ και παρόμοια φάρμακα

Κωδικός ATC: A07EC02

Η μεσαλαζίνη είναι το ενεργό συστατικό της σουλφασαλαζίνης, η οποία χρησιμοποιήθηκε για μεγάλο χρονικό διάστημα για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn.

Η θεραπευτική αξία της μεσαλαζίνης εμφανίζεται να οφείλεται στην τοπική της δράση στον υπό φλεγμονή εντερικό ιστό, παρά σε συστηματική δράση.

Αυξημένη μετανάστευση λευκοκυττάρων, μη φυσιολογική παραγωγή κυτοκινών, αυξημένη παραγωγή μεταβολιτών αραχιδονικού οξέος, ιδιαίτερα των λευκοτριενίων Β4 και αυξημένος σχηματισμός ελεύθερων ριζών στον ερεθισμένο εντερικό ιστό, εμφανίζονται όλα σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Η μεσαλαζίνη έχει *in vitro* και *in vivo* φαρμακολογικές δράσεις που αναστέλλουν το χημειοτακτισμό των λευκοκυττάρων, μειώνουν την παραγωγή κυτοκινών και λευκοτριενίων και περισυλλέγουν τις ελεύθερες ρίζες. Ο μηχανισμός δράσης της μεσαλαζίνης δεν είναι ωστόσο ακόμα κατανοητός.

Ο κίνδυνος ορθοκολικού καρκίνου (ΟΚΚ) εμφανίζεται ελαφρά αυξημένος στην ελκώδη κολίτιδα.

Οι δράσεις της μεσαλαζίνης που παρατηρήθηκαν σε πειραματικά μοντέλα και βιοψίες ασθενών ενισχύουν το ρόλο της μεσαλαζίνης στην πρόληψη του σχετιζόμενου με κολίτιδα ΟΚΚ, με απορρύθμιση των φλεγμονο-εξαρτώμενων και μη φλεγμονο-εξαρτώμενων σηματοδοτικών οδών που εμπλέκονται στην εμφάνιση του σχετιζόμενου με κολίτιδα ΟΚΚ. Εντούτοις, δεδομένα μεταναλύσεων, που περιλαμβάνουν επιλεγμένους και μη επιλεγμένους πληθυσμούς, παρέχουν αντιφατικές κλινικές πληροφορίες σχετικά με τα ευεργετικά αποτελέσματα της μεσαλαζίνης στον κίνδυνο της καρκινογένεσης που σχετίζεται με την ελκώδη κολίτιδα.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

**Γενικά Χαρακτηριστικά της Δραστικής Ουσίας**

Τα κοκκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Pentasa αποτελούνται από μικροκοκκία μεσαλαζίνης επικαλυμμένα με αιθυλοκυτταρίνη. Μετά τη χορήγηση η μεσαλαζίνη απελευθερώνεται συνεχώς στο γαστρεντερικό σωλήνα σε οποιεσδήποτε συνθήκες εντερικού pH. Τα μικροκοκκία εισέρχονται στο δωδεκαδάκτυλο εντός μίας ώρας από τη χορήγηση, ανεξάρτητα από τη συγχορήγηση τροφής. Ο μέσος χρόνος διέλευσης από το λεπτό έντερο είναι περίπου 3-4 ώρες σε υγιείς εθελοντές.

Βιομετασχηματισμός:Η μεσαλαζίνη μεταβολίζεται και προ-συστηματικά από το βλεννογόνο του εντέρου και συστηματικά από το ήπαρ σε N-ακετυλο-μεσαλαζίνη (ακετυλο-μεσαλαζίνη). Μερική ακετυλίωση επίσης προκύπτει διαμέσου της δράσης των βακτηρίων στο κόλον. Η ακετυλίωση φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τον φαινότυπο του ρυθμού ακετυλίωσης του ασθενή.

Η ακετυλο-μεσαλαζίνη πιστεύεται ότι είναι κλινικά καθώς επίσης και τοξικολογικά ανενεργή.

Απορρόφηση:Το 30-50% μίας από του στόματος δόσης απορροφάται κυρίως από το λεπτό έντερο.Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εμφανίζονται 1-4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η συγκέντρωση της μεσαλαζίνης στο πλάσμα μειώνεται σταδιακά και δεν είναι πλέον ανιχνεύσιμη 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η καμπύλη συγκέντρωσης της ακετυλομεσαλαζίνης στο πλάσμα ακολουθεί το ίδιο πρότυπο, αλλά η συγκέντρωση είναι γενικότερα υψηλότερη και η αποβολή πιο αργή.

Το κλάσμα μεταβολισμού της ακετυλομεσαλαζίνης προς μεσαλαζίνη στο πλάσμα έπειτα από του στόματος χορήγηση κυμαίνεται από 3,5 έως 1,3 μετά από ημερήσιες δόσεις 500 mg x 3 και 2 g x 3, αντίστοιχα, υποδεικνύοντας δοσοεξαρτώμενη ακετυλίωση, η οποία μπορεί να υπόκειται σε κορεσμό.

Η μέση συγκέντρωση της μεσαλαζίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου 2 μmol/l, 8 μmol/l και 12 μmol/l μετά από ημερήσιες δόσεις 1,5 g, 4 g και 6 g, αντίστοιχα. Για την ακετυλομεσαλαζίνη οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις είναι 6 μmol/l, 13 μmol/l και 16 μmol/l.

Η διέλευση και η απελευθέρωση της μεσαλαζίνης μετά από του στόματος χορήγηση είναι ανεξάρτητη από τη συγχορήγηση τροφής, παρόλο που η συστηματική απορρόφηση θα μειωθεί.

Κατανομή: Η μεσαλαζίνη και η ακετυλομεσαλαζίνη δε διαπερνούν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Η πρωτεϊνική δέσμευση της μεσαλαζίνης είναι περίπου 50% και της ακετυλομεσαλαζίνης περίπου 80%.

Αποβολή: Ο χρόνος ημίσειας ζωής της μεσαλαζίνης στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 40 λεπτά και της ακετυλομεσαλαζίνης περίπου 70 λεπτά. Λόγω της συνεχούς απελευθέρωσης της μεσαλαζίνης σε όλο το γαστρεντερικό σωλήνα, η ημιπερίοδος αποβολής δε μπορεί να προσδιοριστεί μετά την από του στόματος χορήγηση. Έλεγχοι έχουν καταδείξει ότι η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από περίοδο θεραπείας 5 ημερών μετά την από του στόματος χορήγηση.

Και η μεσαλαζίνη και η ακετυλομεσαλαζίνη απεκκρίνονται στα ούρα και στα κόπρανα. Η απέκκριση στα ούρα αποτελείται κυρίως από ακετυλομεσαλαζίνη.

**Χαρακτηριστικά σε Ασθενείς**

Η αποδέσμευση της μεσαλαζίνης στον εντερικό βλεννογόνο μετά από του στόματος χορήγηση επηρεάζεται μόνο ελαφρώς από παθοφυσιολογικές μεταβολές όπως η διάρροια, και η αυξημένη οξύτητα του εντέρου, που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της ενεργής φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Έχει παρατηρηθεί μείωση στη συστηματική απορρόφηση κατά 20-25% της ημερήσιας δόσης σε ασθενείς με επιταχυνόμενη εντερική διέλευση. Παρόμοια, έχει παρατηρηθεί αντίστοιχη αύξηση στην απέκκριση μέσω κοπράνων.

Σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία, η επακόλουθη μείωση στο ρυθμό της αποβολής μπορεί να αποτελεί αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σαφής νεφροτοξικότητα και πιθανή γαστρεντερική τοξικότητα καταδεικνύεται σε όλα τα είδη που εξετάστηκαν, και η νεφροτοξικότητα εμφανίζεται με δόσεις 5-10 φορές μεγαλύτερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο.

*Ιn vitro* δοκιμασίες και *in vivo* μελέτες δεν έδειξαν καμία ένδειξη μεταλλαξιογόνων επιδράσεων. Μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης που διεξήχθησαν σε αρουραίους δεν έδειξαν καμία ένδειξη, σχετιζόμενες με την ουσία, αύξησης της συχνότητας εμφάνισης όγκων.

Μελέτες σε ζώα με από του στόματος μεσαλαζίνη δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στη γονιμότητα, στην κύηση, στην εμβρυο-εμβρυϊκή ανάπτυξη, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη.

**6. ΦαρμακευτικA ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Αιθυλοκυτταρίνη

Ποβιδόνη

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Τα κοκκία πρέπει να χρησιμοποιούνται άμεσα μετά το πρώτο άνοιγμα του φακελλίσκου.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φακελλίσκος από Πολυεστέρα/Αλουμίνιο/Χαμηλής Πυκνότητας πολυαιθυλένιο.

Συσκευασίες:

Pentasa 4 g: 1 x 20, 1 x 30, 1 x 50, 1 x 100 φακελλίσκοι

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. κατοχος της αδειας κυκλοφοριας**

FERRING ΕΛΛΑΣ Μ.Ε.Π.Ε.

Γκύζη 3

151 25 Μαρούσι

Αττική, Ελλάδα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(Ι) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ελλάδα

Pentasa 2 g: 56794/11/19.11.2012

Pentasa 4 g:

Κύπρος

Pentasa 2 g: 021943

Pentasa 4 g:

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ελλάδα

Pentasa 4 g: Ημ/νία πρώτης έγκρισης

Κύπρος

Pentasa 4 g: Ημ/νία πρώτης έγκρισης

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**