NOVARTIS

ايليدل® ١٪ كريم

التركيب

المادة الفعالة: بيميكروليماس

السواغ : بروبايلين جليكول، كحول بنزيلى كمادة حافظة، سواغ نافلة.

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة فى كل وحدة

١٠ مجم/ جم كريم

دواعي الاستعمال / الاستعمالات الممكنة

علاج قصير المدي وطويل المدي متقطع للالتهاب الجلدى المنتبذ خفيف الى متوسط فى المرضى من عمر عامين كخط ثاني للعلاج فى ظروف حيث لا يمكن اعطاء العلاج التقليدي بالمستحضرات الملطفة او الكورتيكوستيرويدات الموضعية.

الجرعة وطريقة الاستعمال

الاستعمال فى البالغين

ايليدل يجب ان يعطي اولا فقط عن طريق اطباء ذوى خبرة فى العلاج الموضعي للالتهاب الجلدى المنتبذ.

يجب تجنب العلاج طويل المدي المستمر والاستعمال منحصر على المناطق المصابة من الجلد (انظر **التحذيرات والاحتياطات**)

يجب وضع طبقة رقيقة من ايليدل على الجلد المصاب مرتين يوميا، ثم دلك بلطف وكليا. تعالج المناطق المصابة حتى يحدث الشفاء الكامل.

يجب استعمال كريم زيتي او مرهم بدون اى مادة فعالة بدلا من ايليدل خلال فترات عدم التوهج.

إذا لم يحدث اى تحسن ملحوظ خلال ٤ اسابيع، او فى حالة حدوث احتداد للإصابة، يجب وقف العلاج بايليدل وايجاد خيار علاجي بديل.

الطبيب المعالج يجب ان يخبر المرضى باتخاذ الخطوات المناسبة لحماية انفسهم من اشعة الشمس، على سبيل المثال بتقليل فترة التعرض لأشعة الشمس باستخدام منتجات الحماية من الشمس وارتداء الملابس المناسبة لتغطية الجلد (انظر **التحذيرات والاحتياطات والتأثرات الدوائية**)

يمكن استخدام ايليدل على كل مناطق الجلد، بما فى ذلك الرأس، الوجه والرقبة (ولكن ليس على الأغشية المخاطية). لا يجب وضعه يمكن وضع الملطفات مباشرة بعد استخدام ايليدل ١٪ كريم. غير انه بعد الاستحمام او الاغتسال بالدش يجب وضع الملطفات قبل استخدام ايليدل ١٪ كريم.

الاستعمال فى الأطفال

للأطفال (من سن ٢ – ١١ سنه) والمراهقين (من سن ١٢–١٧ سنه) الجرعة الموصى بها مثل تلك للبالغين.

استخدام ايليدل غير موصى به للأطفال اقل من سنتين من العمر نتيجة لنقص البيانات الكافية بخصوص تأثيره على الجهاز المناعي النامي.

الاستعمال فى كبار السن

نادرا ما يلاحظ الالتهاب الجلدى المنتبذ (اكزيما) فى المرضى الذين يبلغون ٦٥ عاما او اكثر. الدراسات الاكلينيكية على ايليدل ١٪ كريم لم تتضمن عدد كاف من المرضى فى هذه الفئة العمرية لتحديد ما اذا كانوا يستجيبون بطريقة مختلفة عن المرضي الاصغر سنا.

موانع الاستعمال

الحساسية المفرطة لبيميكروليماس، تاكروليماس او لاى من السواغ.

التحذيرات والاحتياطات

امان ايليدل للاستخدام طويل المدي لم يتم اثباته بعد.

يعمل ايليدل كمثبط للكالسينيورين. تم ملاحظة زيادة فى معدل حدوث اورام حميدة وخبيثة متضمنا اضطرابات ليمفاوية تكاثرية مع الاستعمال الجهازى طويل المدي لمنتجات اخرى من فئة هذه المادة الموافق عليها فى زرع الاعضاء.

التوافر الحيوي الجهازي اقل بدرجة يعتد بها مع الاستعمال الجلدي الموضعي. مع ذلك، حتى مع هذا النوع من الاستعمال لم يتم اثبات الامان طويل المدي لمثبطات الكلسينيورين بعد.

على الرغم من عدم اثبات علاقة سببية للعلاج الموضعي، هناك بعض التقارير النادرة عن أورام خبيثة (مثل اورام الجلد الخبيثة او الاورام الليمفاوية الخبيثة) فى المرضى المعالجين بمثبطات الكالسينيورين الموضعية، متضمنة إيليدل (أنظر **الآثار المناوئة**).

التأثير الطويل المدي على الاستجابة المناعية الموضعية للجلد وعلى فرصة حدوث اورام جلدية خبيثة غير معروفة، لذلك يجب عدم استخدام ايليدل على أورام الجلد الخبيثة المحتملة او قبل الخبيثة.

يجب تجنب العلاج المستمر طويل المدي بمثبطات الكالسينيورين الموضعية واستعماله حصريا على المناطق المصابة من الجلد.

لأسباب الامان، يجب وقف العلاج بايليدل فى المرضى المصابين حديثا بفيروس ايبشتاين بار EBV حتى سكون الإصابة، ويجب مراقبة المرضى بالنسبة للتشعب الليمفاوى الموضعي.

يجب عدم استخدام ايليدل على المناطق المصابة بالعدوى الفيروسية الجلدية الحادة (الحلاء البسيط (هربس سيمبليكس)، الجديرى المائى)

لم يتم تقييم فاعلية وأمان ايليدل لعلاج العدوي الاكلينيكية للالتهاب الجلدى المنتبذ. يجب الشفاء من العدوي الاكلينيكية فى المناطق المصابة قبل بدء العلاج بايليدل.

لا يجب استخدام ايليدل في الأطفال اقل من عامين من العمر نظرا لنقص البيانات طويلة المدي بخصوص تأثيره على الجهاز المناعي النامي.

لم تتم دراسة امان وفاعلية ايليدل فى المرضى المعرضين للخطر مناعيا. لذا ايليدل غير موصى به لهؤلاء المرضى.

فى الدراسات الاكلينيكية، ١٥٤٤/١٤ حالات اصابة باعتلال الغدد الليمفاوية (٩ر٠٪) تم اقرارها اثناء استعمال ايليدل. هذه الحالات المصابة باعتلال الغدد الليمفاوية كانت غالبا مرتبطة بعدوى وتشفى دائما بعد العلاج بالمضاد الحيوى المناسب. من هذه الـ ١٤ حالة، الاغلبية كان عندها اما سبب واضح للمرض او كانت تتعافي. النتيجة الدقيقة غير معروفة فى ٤ حالات لأن اعتلال الغدد الليمفاوية لم يشفى عند نهاية الدراسة. المرضى الذين يتلقون ايليدل واصيبوا باعتلال الغدد الليمفاوية يجب تحرى سبب اعتلال غددهم الليمفاوية. فى غياب سبب واضح لاعتلال الغدد الليمفاوية او فى وجود داء وحيدات النواة المعدي الحاد، يجب وقف العلاج بايليدل. يجب مراقبة المرضى الذين يصابوا باعتلال الغدد الليمفاوية للتأكد من شفاء اعتلال الغدد الليمفاوية.

ككل المستحضرات الطبية، يجب اعطاء ايليدل فى اقل جرعة ممكنه والتى تظل تسمح بالتحكم المؤثر في الأعراض.

يجب عدم استعمال ايليدل باستمرار، والاستخدام طويل المدي يجب ان يكون متقطع.

يجب ارشاد المرضى بانهاء العلاج عند شفاء الاعراض وعدم استئناف العلاج حتى حدوث اعراض جديدة. فى حالة عدم تحسن في الاعراض بعد ٦ اسابيع، او حدوث تدهور فى حالة المريض يجب سحب ايليدل واعادة تقييم المريض.

المرضى المصابين بالالتهاب الجلدى المنتبذ يكونون عرضه لعدوى الجلد السطحية كالاكزيما الجلاتية (طفح كابوسي شبيه الحماق). لذا العلاج بايليدل يمكن ان يكون مصاحب بارتفاع خطر العدوى بالحلاء البسيط (هربس سيمبليكس) او الأكزيما الجلاتية (المعروفة بالانتشار السريع للافات الحويصلية والتاكلية). إذا حدثت عدوى بالهربس سيمبليكس، يجب عدم استمرار العلاج بايليدل فى المنطقة المصابة حتى تنحسر العدوى الفيروسية.

على الرغم من ان العدوى البكتيرية الجلدية كانت نادرة فى المرضى المعالجين بايليدل عن المرضى المعطي لهم العلاج المموه، الا ان خطرالاصابة بهذه العدوي (الحصف) فى المرضى المصابين بالالتهاب الجلدى المنتبذ الحاد يمكن ان يكون مرتفع خلال العلاج بايليدل.

ايليدل يمكن ان يحدث تفاعلات خفيفة ومؤقته، كالإحساس بالدفء و/او الاحساس بالحرقان، في مكان الاستعمال. فى حالة حدوث تفاعل جلدى صريح فى مكان الاستعمال، يجب اعادة تقييم نسبة الفائدة – المخاطرة للعلاج.

يجب تجنب الملامسة للعينين والغشاء المخاطي. إذا وضع الكريم بطريقة عرضية على هذه المناطق، يجب ان تمسح بعناية و / أو تغسل بالماء.

لا توجد دراسات على المرضى بخصوص استعمال ايليدل تحت الضمادات المغلقة. الضمادات المغلقة غير موصى بها.

لم يتم دراسة امان ايليدل فى المرضى بمتلازمة نيثرتون والطفح الوردى العام. ايليدل غير موصى به فى مرضى متلازمة نيثرتون او الجلد الملتهب الشديد او التالف (مثل الطفح الوردى) وذلك لاحتمال زيادة الامتصاص الجهازي للمادة الفعالة.

من غير المعروف بأى طرق يمكن ان يغير ايليدل التفاعلات الجلدية للتلف بالاشعة فوق البنفسجية.

الطبيب المعالج يجب ان يخبر المرضى باتخاذ الخطوات المناسبة لحماية انفسهم من أشعة الشمس خلال فترة العلاج (باستخدام منتجات الحماية من الشمس وارتداء الملابس المناسبة لتغطية الجلد) يجب على المرضى تقليل او تجنب التعرض لأشعة الشمس الطبيعية او الصناعية (انظر **التأثرات، البيانات قبل الاكلينيكية**) حتي اذا لم يوضع ايليدل علي الجلد.

يحتوى ايليدل على كحول سيتيلى وكحول ستيرايلى، مما يمكن ان يحدث تفاعلات موضعية جلدية. كما يحتوى ايضا على بروبايلين جلايكول، والذى يمكن ان يحدث تهيج للجلد.

التآثرات الدوائية

التآثرات الدوائية المحتملة بين ايليدل والمستحضرات الطبية الأخرى لم يتم دراستها منهجيا بعد. يتعرض بيميكروليماس بشدة للأيض عن طريق CYP 450 3A4. تأسيسا على مداه الادني للامتصاص، التآثرات الدوائية بين ايليدل والعقاقير المتناولة جهازيا غير واردة الحدوث.

البيانات المتوافرة حاليا تظهر ان ايليدل يمكن استخدامه بالتزامن مع المضادات الحيوية، مضادات الهيستامين والكورتيكو ستيرويدات (فمي، انفى / استنشاقى).

تأسيسا على أدني مدي للامتصاص، التآثرات الجهازية المحتملة مع التطعيم غير واردة الحدوث. مع ذلك، هذا التآثر لم تتم دراسته. لذلك ينصح بالقيام بالتطعيم فى الفترات الخالية من العلاج فى المرضى الذين يعانون من الالتهاب الجلدى المنتبذ الشديد.

الاستعمال المتزامن للمستحضرات المضادة للالتهاب الموضعية الأخرى، متضمنا الكورتيكو ستيرويدات، لم يتم دراسته. لهذا السبب، لا يجب استعمال ايليدل بالتزامن مع الكورتيكو ستيرويدات الموضعية او المستحضرات المضادة للالتهاب الموضعية الأخرى.

لا توجد تجربة على الاستخدام المتزامن مع علاجات تثبيط المناعة الأخرى المعطاة لعلاج التهاب الجلد المنتبذ مثل UVB,PUVA,UVA، ازاثيو برين او سيكلو سبورين.

ايليدل ليس له القدرة على السرطنة الضوئية فى الحيوانات. مع ذلك، بما ان تطابق هذه الاكتشافات بالنسبة للإنسان غير معروف، تعرض الجلد المطرد للضوء فوق البنفسجي، مثل التشمس او العلاج بـ UVA, PUVA او UVB يجب تجنبه اثناء العلاج بايليدل.

الحمل والإرضاع

الحمل

الدراسات فى الحيوانات المتعلقة بالاستعمال الجلدي لم تظهر تأثيرات مؤذية مباشرة او غير مباشرة بالنسبة للحمل، النمو المضغي / الجنيني، الولادة او النمو بعد الولادة. اظهرت الدراسات فى الحيوان تأثير سام لبيميكروليماس على الوظائف التناسلية عقب التناول الجهازى لجرعات واضحة السمية، حدث، على وجه الخصوص، حالات لتأخير او عدم اكتمال تكوين العظام. استعمال ايليدل اثناء الحمل لم يتم دراسته. الخطر الكامن للانسان غير معروف، لذا يجب عدم وصف ايليدل ١٪ كريم خلال الحمل.

الإرضاع

لم يتم اجراء دراسات حيوانية على إفراز اللبن بعد الاستعمال الموضعي. ليس من المعروف ما اذا كان بيميكروليماس يفرز فى لبن الثدى بعد الاستعمال الموضعي.

يوصف المستحضر للسيدات المرضعات فى حالات استثنائية فقط. يجب تجنب وضعه على الثدي لتجنب ابتلاعه عرضيا عن طريق الرضيع.

تأثيرات على القدرة على القيادة واستعمال الماكينات

تاثير ايليدل ١٪ كريم على القدرة على القيادة واستعمال الماكينات لم يتم دراسته.

الآثار المناوئة

الآثار المناوئة الأكثر شيوعا كانت التفاعلات عند موضع الاستعمال، والتي تم إقرارها تقريبا فى ١٩٪ من المرضى المعالجين بايليدل ١٪ كريمو ١٦٪ من المرضى فى مجموعة الضبط. هذه التفاعلات التى حدثت عامة فى بداية العلاج، كانت خفيفة/ متوسطة فى شدتها وكانت قصيرة المدة.

تقديرات معدل التكرار (CIOMS) : شائع جدا (١٠/١<)، شائع (١٠٠/١ الى١٠/١)، غير شائع (١٠٠٠/١ الى ١٠٠/١)، نادر (١٠٠٠٠/١ الى ١٠٠٠/١)، نادرجدا (١٠٠٠٠/١) متضمنا الحالات المنعزلة.

– شائع جدا : احساس بالحرقان فى موضع الاستعمال.

– شائع : تفاعلات عند موضع الاستعمال (تهيج – حكة واحمرار)، عدوى الجلد (التهاب الأجربة).

– غير شائع : الحصف، اشتداد الحالة، الحلاء البسيط (هربس سيمبلكس)، التهاب جلدى من حلاء بسيط (اكزيما جلاتية)، الحلاء النطاقى، مليساء معدية، تفاعلات عند موضع الاستعمال كالطفح، ألم، خلل الاحساس، تقشر، جفاف، وذمة، ورم حلمي جلدى، دمامل.

– نادر : عدم احتمال الكحول (فى غالبية الحالات وهج، طفح، احساس بالحرقان، حكة او تورم بعد استنفاد الكحول بفترة قصيرة)، تفاعلات حساسية (مثل طفح، ارتكريا، وذمة وعائية)، تغير فى لون الجلد (مثل نقص التلون، زيادة التلون).

– نادر جدا : تفاعلات استهدافية

– نادر : حالات نادرة لاورام خبيثة – متضمنة الجلدية وأنواع اخرى من الورم الليمفاوى الخبيث – وسرطانات الجلد تم اقرارها فى المرضى الذين يستخدمون بيميكروليماس كريم، على الرغم من عدم اثبات وجود علاقة سببية (انظر **التحذيرات والاحتياطات**).

تجاوز الجرعة

لا يوجد تجربة على تجاوز الجرعة مع ايليدل ١٪ كريم.

لم يتم اقرار حوادث ابتلاع بطريق الخطأ.

الخواص والمفعول

كود ATC: D11AX15

آلية المفعول

آلية المفعول / الصفات الدوائية

بيميكروليماس، مشتق أليف للدهون من اسكوميسين ماكرو لاكتام مع خواص مضادة للالتهاب، مثبط خلوى انتقائى لإنتاج وإطلاق السيتوكينات قبل الالتهابية. يرتبط بيميكروليماس بقابلية شديدة بماكرو فيلين- ١٢ ويثبط فوسفوتيز كالسيينيورين المعتمد على الكالسيوم المسمى كالسينيورين. نتيجة لذلك يتوقف تركيب الحرائك الخلوية الالتهابية فى خلايا T.

يزاول بيميكروليماس نشاط كبير مضاد للالتهاب فى النماذج الحيوانية لالتهاب الجلد بعد استعماله موضعيا وجهازيا. وعلى العكس لكورتيكو ستيرويدات، لا يسبب بيميكروليماس ضمور للجلد فى الخنازير.

بعد استعماله موضعيا فى الفئران، لوحظ انخفاض حتى ٥٠٪ فى فرط النمو النسيجي المحفز بأوكسازولون فى العقد التصريفية الموضعية الليمفاوية.

ينفذ بيميكروليماس الموضعي داخل جلد الانسان متشابها مع نفاذ الكورتيكو ستيرويدات – لكنه ينفذ اقل بكثير – مشيراً لاحتمال اقل للامتصاص الجهازى.

أظهرت دراسة متعلقة باستعمالات لمرة واحدة لبيميكروليماس على جلد الفئران ان تركيزات بيميكروليماس كانت أعلى فى العقد الليمفاوية التصريفية الأولية عنها في الدم. (انظر **بيانات من دراسات علي الحيوان** تحت **الحرائك الدوائية**).

للمعلومات عن نشاط الدواء عقب الاستعمال عن طريق الفم، انظر **البيانات قبل الاكلينيكية**.

فى النتيجة، بيميكروليماس عنده شكل انتقائى للجلد مختلف عنه فى الكورتيكوستيرويدات.

البيانات الإكلينيكية

العلاج قصير المدي (الحاد) فى المرضى الأطفال

الأطفال والمراهقين

تم إجراء دراستين مضبوطتين بالمادة النقالة لمدة ٦ أسابيع، متضمنتين مجموع ٤٠٣ مرضى أطفال يبلغون من العمر ٢ الى ١٧ عام. تم علاج المرضى مرتين يوميا بايليدل ١٪ كريم. تم تجميع بيانات كل من الدراستين.

الرضع

تم إجراء دراسة مشابهه لمدة ٦ أسابيع على ١٨٦ مريض يبلغون من العمر ٣–٢٣ شهر.

فى هذه ا لدراسات الثلاثة لمدة ٦ اسابيع، كانت نتائج الفاعلية عند النقطة النهائية كالآتي:

النقطة النهائية	المعايير	الأطفال والمراهقين			الرضع		
		ايليدل ١٪ (N=٢٦٧)	المادة النقالة (N=١٣٦)	قيمة– p	ايليدل ١٪ (N=١٢٣)	المادة النقالة (N=٦٣)	قيمة– p
IGA*[1]	صافى او تقريبا صافى[1]	٨ر٣٤٪	٤ر١٨٪	٠ر٠٠١>	٥ر٥٤٪	٨ر٢٣٪	٠ر٠٠١>
IGA*[2] ♦	تحسن[2]	٩ر٥٩٪	٣٣٪	لم تنفذ	٦٨٪	٤٠٪	لم تنفذ
حكة ♦	لا توجد او خفيف	٦ر٥٦٪	٨ر٣٣٪	٠ر٠٠١>	٤ر٧٢٪	٣ر٣٣٪	٠ر٠٠١>
EASI* ♦	اجمالي (متوسط/ التغير)[3]	٦ر٤٣–	٧ر٠–	٠ر٠٠١>	٨ر٦١–	٣٥ر٧+	٠ر٠٠١>
EASI* ♦	راس/رقبة (متوسط/ التغير)[3]	١ر٦١–	٦ر٠+	٠ر٠٠١>	٠ر٧٤–	٤٨ر٣١+	٠ر٠٠١>

* التقييم العالمي للمحققين

* دليل شدة مساحة الاكزيما (EASI) : متوسط ٪ التغير فى العلامات الاكلينيكية (احمرار – ارتشاح – السحجات – تحزز الجلد) ومتعلقة بمساحة الجسم المصابة.

♦ النقطة النهائية الثانوية

١: قيمة–p تأسيسا على اختبار CMH وشرائح مقسمة بالنسبة للمركز

٢: للتحسن = IGA اقل عن خط البداية

٣: قيمة–p مبنية على أساس نموذج ANCOVA لـ EASI فى النقطة النهائية لليوم ٤٣، مركز وعلاج كعوامل وخط البداية (يوم ١) EASI كمساعد متغير.

لوحظ تحسن يعتد به في الحكة خلال الاسبوع الأول للعلاج فى ٤٤٪ من الاطفال والمراهقين وفى ٧٠٪ من الرضع.

العلاج طويل المدي فى المرضى الأطفال

دراستين مزدوجتي السرية على العلاج الطويل المدي للالتهاب الجلدى المنتبذ تم اجراؤهما على ٧١٣ طفل ومراهق (٢–١٧ سنه) و ٢٥١ رضيع (٣–٢٣ شهر). قيم ايليدل ١٪ كريم كعلاج اساسى نشط دوائيا.

يستخدم دواء الدراسة (ايليدل ١٪ كريم او المادة الناقلة) عند اول علامة للحكة والاحمرار لتجنب التوهجات الحادة للالتهاب الجلدى المنتبذ. يبدأ العلاج بكورتيكو ستيرويد متوسط الفاعلية فقط فى حالة حدوث توهج شديد للمرض غير مسيطر بالشكل الكافى بدواء الدراسة. يوقف العلاج بدواء الدراسة بمجرد البدء فى العلاج بكورتيكو ستيرويد.

أظهرت كل من الدراستين انخفاض يعتد به فى حدوث التوهجات (p <٠ر٠٠١) خلال العلاج بايليدل ١٪ كريم ظهر ان فاعلية العلاج بايليدل كانت أكبر فى كل المعايير الاستهدافية الثانوية (دليل شدة مساحة الاكزيما، I.G.A، تقييم المرضى) تم السيطرة على الحكة خلال اسبوع مع ايليدل.

عدد اكبر من المرضى المعالجين بايليدل اكملوا ٦ شهور (الأطفال: ٦١٪ مع ايليدل مقابل ٣٤٪ فى المجموعة المضبوطة: الرضع: ٧٠٪ مع ايليدل مقابل ٣٣٪ فى المجموعة المضبوطة) و ١٢ شهر (الأطفال: ٥١٪ مع ايليدل مقابل ٢٨٪ فى المجموعة المضبوطة، الرضع: ٥٧٪ مع ايليدل مقابل ٢٨٪ فى المجموعة المضبوطة) بدون توهجات.

انخفض استعمال الكورتيكوستيرويدات الموضعية مع ايليدل. اغلب المرضى المعالجين بايليدل لم يستخدموا الكورتيكوستيرويدات أثناء مدة ١٢ شهر (الأطفال : ٥٧٪ مع ايليدل مقابل ٣٢٪ فى المجموعة المضبوطة : الرضع ٦٤٪ مع ايليدل مقابل ٣٥٪ فى المجموعة المضبوطة) فاعلية ايليدل كانت مستمرة خلال المدة الكاملة للعلاج.

بالاضافة لذلك، اثبتت دراسات الاحتمال ان ايليدل ١٪ كريم لم يسبب تهيج ضوئى او تحسسى تلامسى، انه لا يسبب اى نوع من احتمال التسمم الضوئى او التحسس الضوئى.

تم اختبار احتمالية ايليدل ١٪ كريمعلى أحداث ضمور فى الانسان بالمقارنة بالقدرة العالية والمتوسطة للكورتيكوستيرويدات الموضعية (بيتاميثازون – ١٧– فاليرات ١ر٠٪ كريم، تريامسينولون اسيتونايد ١ر٠٪ كريم) والمادة الناقلة فى ١٦ من المتطوعين الاصحاء عولجوا لمدة ٤ اسابيع. قد أدى كلا من الكورتيكو ستيرويد الموضعيين انخفاض يعتد به فى سمك الجلد الذى تم قياسه بالتصوير بالصدى مقارنة مع ايليدل ١٪ كريم والمادة الناقلة، اللذان لم يحفزا اى انخفاض فى سمك الجلد.

الحرائك الدوائية

بيانات من الدراسات على الحيوان

التوافر الحيوي لبيميكروليماس فى الخنازير الصغيرة عقب جرعة جلدية واحدة (وضعت لمدة ٢٢ ساعة تحت انغلاق جزئى) كان تقريبا ٣ر٠٪. كمية المادة المتعلقة بالمادة الفعالة – فى الجلد فى موضع الاستعمال (تقريبا بيميكروليماس لم يتغير اطلاقا) ظلت عمليا ثابتة لمدة عشرة أيام.

اظهرت دراسة متعلقة بالاستعمالات لمرة واحدة لبيميكروليماس على جلد الفئران ان تركيز بيميكروليماس بعد ٢٤ ساعة من استعماله يمكن ان يكون اعلى فى العقد الليمفاوية التصريفية الأولية (١٤٨ نانوجرام/جم) عنه فى الدم (١٨ نانوجرام/مل). لا توجد نتائج متوفرة من دراسات الحرائك الدوائية متعلقة بالاستعمال المتكرر.

بيانات من الدراسات على الإنسان

الامتصاص فى البالغين

تم فحص التعرض الجهازى لبيميكروليماس فى ١٢ من البالغين الذين يعانون من الالتهاب الجلدى المنتبذ وعولجوا بايليدل مرتين يوميا لمدة ٣ اسابيع.

مساحة الجسم المصابة (BSA) تراوحت ما بين ١٥٪ الى ٥٩٪. ٥ر٧٧٪ من تركيزات بيميكروليماس فى الدم كانت أقل من ٥ر٠ نانوجرام / مل و٩٩ر٨٪ من مجموع العينات كانت اقل من ١ نانوجرام/ مل. اعلى تركيز لبيميكروليماس فى الدم كان ٤ر١ نانوجرام/مل فى مريض واحد.

لم يتم ابدا تحديد التركيزات التى تم الوصول اليها في العقد الليمفاوية السطحية فى المرضى.

مساحة الجسم المصابة (BSA) كانت مبدئيا فى ٤٠ من المرضى البالغين ١٤–٦٢٪ الذين عولجوا بايليدل لمدة سنه. ٩٨٪ من تركيزات بيميكروليماس فى الدم كانت أقل من ٥ر٠ نانوجرام/مل. تم قياس اقصى تركيز فى الدم ٨ر٠ نانوجرام/مل فى ٢ فقط من المرضى فى الاسبوع السادس من العلاج. لم يلاحظ اى ارتفاع فى تركيزات الدم خلال ١٢ شهر من العلاج فى أى مريض. فى ٨ من مرضى الالتهاب الجلدي المنتبذ البالغين والذين امكن قياس المساحة تحت المنحني(AUC) لهم تراوحت قيم $AUC_{(0-12h)}$ من ٢ر٥ الى ٤ر١١ نانوجرام × ساعة / مل.

الامتصاص فى الأطفال

تم فحص التعرض الجهازى لبيميكروليماس فى ٥٨ من المرضى الاطفال من سن ٣ شهور الى ١٤ سنه

مساحة الجسم المصابة (BSA) تراوحت من ١٠ الى ٩٢٪. تم علاج هؤلاء المرضى بايليدل مرتين يوميا لمدة ٣ اسابيع. تم علاج ٥ منهم لمدة تصل الى سنه على اساس (عند اللزوم).

تركيزات الدم كانت منخفضة دائما، بغض النظر عن مدى تورم الجلد او مدة العلاج. كانوا على نفس ترتيب الكبر كما هو فى المرضى البالغون.

تقريبا ٦٠٪ من تركيزات بيميكروليماس فى الدم كانت اقل من ٥ر٠ نانوجرام/مل و٩٧٪ من كل العينات كانت اقل من ٢ نانوجرام/مل.

اعلى تركيزات فى الدم، تم قياسها فى ٢ من المرضى الأطفال (من سن ٨ شهور الى ١٤ سنه) كانت ٢ نانوجرام /مل.

التركيزات التى تم الوصول اليها المتعلقة بالعقد الليمفاوية السطحية لم يتم ابدا تحديدها فى الاطفال.

فى الرضع (من عمر ٣ الى ٢٣ شهر) اعلى تركيز فى الدم تم قياسه كان ٢ر٦ نانوجرام/ مل فى مريض واحد.

فى الخمس اطفال الذين عولجوا لمدة عام، كانت تركيزات الدم دائما منخفضة (أعلى تركيزات فى الدم تم قياسه كان ٩٤ر١ نانوجرام/ مل فى مريض واحد) لم يحدث ارتفاع فى تركيز الدم مقابل الزمن فى اى مريض خلال الـ ١٢ شهر من العلاج.

فى ٨ من المرضي الأطفال والذين يبلغون ٢–١٤ عام، تراوحت المساحة تحت المنحني $AUC_{(0-12h)}$ من ٥ر٤ الى ١٨ر٨ نانوجرام × ساعة/ مل.

نطاقات المساحة تحت المنحني (AUC) الملاحظة فى المرضى بمساحة الجسم المصابة BSA < ٤٠٪ عند خط البداية كانت مقارنة بهؤلاء فى المرضى بمساحة الجسم المصابة BSA ≥ ٤٠٪.

أقصى BSA معالجة كانت ٩٢٪ فى الدراسات الأكلينيكية الصيدلية و١٠٠٪ فى الطور الثالث من الدراسات الاكلينيكية.

التوزيع، الأيض والإخراج

مستويات بيميكروليماس فى الدم تكون منخفضة جدا عقب الاستعمال الموضعي. لهذا السبب، لم يمكن فحص ايض بيميكروليماس عقب الاستعمال الموضعي.

عقب الاستعمال عن طريق الفم لجرعة واحدة من بيميكروليماس المشع فى اشخاص اصحاء، كان بيميكروليماس غير المتغير هو المكون الرئيسي المتعلق بالمادة الفعالة فى الدم وكان هناك العديد من المئيضات الصغيرة بقطبية متوسطة المدرجة كمنتجات لـ O ديمثيليشن ونواتج اضافة الأوكسجين. سيتو كروم P450 3A4 هو فقط المتدخل فى الأيض.

النشاط الاشعاعي المتعلق بالمادة الفعالة اخرج رئيسيا عن طريق البراز (٤ر٧٨٪) ونسبة صغيرة فقط (٥ر٢٪) استردت فى البول. متوسط الاسترداد للنشاط الاشعاعي كان ٩ر٨٠٪. المادة الفعالة غير المتغيرة لم يتم كشفها فى البول واقل من ١٪ من النشاط الاشعاعي فى البراز كان محسوب على بيميكروليماس غير المتغير.

لم يلاحظ ايض للايليدل فى جلد الانسان داخل زجاجيات المختبر.

بيانات قبل اكلينيكية

دراسات عن السمية عقب الاستعمال الجلدي

مجموعة من دراسات الأمان قبل الاكلينيكية تم اجراؤها مع وصفات كريم بيميكروليماس فى العديد من أنواع الحيوانات. لا يوجد دليل على تهيج، تحسس ضوئى او اى تحسسات اخرى للجلد، او تسمم موضعي او جهازي.

فى دراسة لمدة عامين عن السرطنة الجلدية فى الجرذان باستخدام ايليدل ١٪ كريم، لم يلاحظ اى تأثيرات سرطانية جلدية او جهازية، حتى فى أعلى جرعة قابلة للتطبيق وتبلغ ١٠ مجم/كجم/يوم، او ١١٠ مجم/م٢/ يوم. الجرعة القصوى تتماشى مع متوسط المساحة تحت المنحني $AUC_{(0-24h)}$ ١٢٥ نانوجرام×ساعة/مل بما يساوى ٣ر٣ أضعاف التعرض الأقصى فى الاطفال فى الدراسات الاكلينيكية.

فى دراسة عن السرطنة الجلدية على فأر لمدة ١٠٤ اسبوع باستخدام بيميكروليماس فى محلول اثانولى، لم يلاحظ ارتفاع فى حدوث نمو لاورام حديثة فى الجلد او الاعضاء الاخرى حتى الجرعة القصوى والتى تبلغ ٢٠٠ ميكروجرام/ فأر او ١٢ مجم/ م٢/يوم.

فى دراسة مشابهه عن السرطنة الجلدية على فأر لمدة ٥٢ اسبوع باستخدام البيميكروليماس فى محلول اثانولى، لم يلاحظ ارتفاع فى حدوث نمو لأورام حديثة.

تركيزات بيميكروليماس فى العقد الليمفاوية المعلاقية كانت اكبر بـ ٢–٦ اضعاف عنها فى الدم. التركيزات فى العقد الاولية التصريفية الليمفاوية لم تفحص فى هذه الدراسة.

زيادة فى الاضطرابات الليمفاوية المتشعبة – كالتى حدثت عقب الاستعمال الجهازى طويل المدي لمثبطات الكالسينيورين الاخرى فى كل من الحيوان والانسان لوحظت فى الفئران الذين تعرضوا للاستعمال الموضعي طويل المدي لبيميكروليماس فى محلول ايثانولى مما نتج عن تعرض جهازى كبير.

فى دراسة عن السرطنة الجلدية الضوئية فى الفئران بدون شعر والذين اعطوا ايليدل ١٪ كريم بالمقارنة مع المادة الناقلة، لم يحدث تأثير سرطنة ضوئية فى الجرعات القصوى والتى تصل الى ١٠ مجم/كجم/يوم، او ٣٠ مجم/م٢/يوم. استخدام المادة الناقلة فى الحيوانات ادي الى ٣٠٪ انخفاض فى فترة الكمون قبل حدوث اورام الجلد، مقارنة مع الحالات المضبوطة غير المعالجة.

فى الدراسات الجلدية التناسلية، لم تلاحظ اى سمية فى الأم او الجنين لجرعات تصل الى اقصى الجرعات المطبقة عمليا مثل ١٠مجم/كجم/يوم. او ١١٠ مجم/م٢/ يوم فى الجرذان، و١٠مجم/كجم/ يوم او ٣٦ مجم/م٢/يوم في الأرانب. فى الأرانب، متوسط المساحة تحت المنحني $AUC_{(0-24h)}$ المقابلة كانت ٨ر٢٤ نانوجرام × ساعة / مل. لم يمكن حساب AUC في الجرذان.

دراسات السمية بعد الاستعمال عن طريق الفم

بعض الأعراض المناوئة لم تلاحظ فى الدراسات الاكلينيكية لكن شوهدت فى الحيوانات مع التعرض للمادة الفعالة والتى كانت فى زيادة واضحة عن التعرض الأقصى الطبيعي فى الانسان. لذا فمن المحتمل ان هذه الاثار المناوئة تمتلك تطابق قليل للاستخدام الاكلينيكي.

الآثار محل التساؤل كالآتي : سمية طفيفة على الأم، اضطرابات الدورة النزوية، فقد ما بعد الغرز وانكماش فى حجم النقالة فى دراسات التناسل على الجرذان الذين تلقوا جرعات عن طريق الفم تصل الى ٤٥مجم/كجم/يوم او ٤٩٠ مجم/م٢/يوم مطابقا لمتوسط المساحة الممتدة تحت المنحني $AUC_{(0-24h)}$ والتى تبلغ ١٤٤٨ نانوجرام× ساعة/ مل او على الاقل ٦٣ ضعف التعرض الاقصى الملاحظ فى المرضى البالغين.

لم يلاحظ تاثير على الوظائف الإنجابية عند ١٠مجم/كجم/ يوم او ١١٠ مجم/م٢/يوم، مطابقا لمتوسط $AUC_{(0-24h)}$ والتى تبلغ ٤٦٥ نانوجرام×ساعة/مل او على الاقل ٢٠ ضعف التعرض الاقصى الملاحظ فى المرضى البالغين. فى دراسة عن التناسل بعد الاستعمال عن طريق الفم فى الأرانب لوحظ تاثيرات سمية جنينية مؤسسة على سمية الام، كتاخرا او عدم تكوين العظام، عند تركيزات بيميكروليماس فى الدم أكبر من ٤٠ ضعف، ونتائج $AUC_{(0-24h)}$ اكبر ٢١ ضعف عن القيم القصوى المسجلة فى الدراسات الإكلينيكية عقب الاستعمال الموضعي فى مرضى الالتهاب الجلدى المنتبذ.

فى دراسة عن السرطنة بعد الاستعمال عن طريق الفم فى الفئران الذين اعطوا ٤٥ مجم/كجم/يوم، او ١٣٥ مجم/م٢/يوم مطابقا لمتوسط $AUC_{(0-24h)}$ تبلغ ٩٨٢١ نانوجرام× ساعة / مل. او على الاقل ٢٥٨ ضعف التعرض الجهازى الملحوظ فى الاطفال فى الدراسات الاكلينيكية– معدل حدوث اورام ليمفاوية مصاحبة مع علامات الانخفاض المناعى كان ١٣٪ اعلى من الحيوانات فى مجموعات الضبط. لم يلاحظ زيادة فى حدوث الاورام الليمفاوية او تاثيرات مميزة على الجهاز المناعي عند ١٥ مجم/كجم/يوم، او ٤٥ مجم/ م٢/ يوم مطابقا لمتوسط $AUC_{(0-24h)}$ تبلغ ٥٠٥٩ نانوجرام× ساعة/ مل، او ١٣٣ ضعف التعرض الجهازى الملاحظ فى الاطفال فى الدراسات الاكلينيكية.

فى دراسة عن السرطنة بعد الاستعمال عن طريق الفم فى الجرذان، لم يلاحظ احتمال سرطنة حتى جرعة تصل الى ١٠ مجم/ كجم/يوم، او ١١٠ مجم/م٢/يوم وهى اعلى من الجرعة القصوى المحتملة وتتطابق مع $AUC_{(0-24h)}$ تبلغ ١٥٥٠ نانوجرام×ساعة / مل او ٤١ ضعف التعرض الاقصى الملاحظ فى الأطفال فى الدراسات الاك