نيوغراستيم®

فيلغراستيم

الأشكال والعبوة

نيوغراستيم ٣٠: عبوة تحتوي على حقنة مسبقة الملء، تحت الجلد / داخل الوريد.

نيوغراستيم ٤٨: عبوة تحتوي على حقنة مسبقة الملء، تحت الجلد / داخل الوريد.

التركيب:

نيوغراستيم ٣٠: تحتوي كل حقنة مسبقة الملء على : فيلغراستيم (عامل منشط لمستعمرات المحبّبات البشرية المأشوبة –rHuG-CSF) : ٣٠ مليون وحدة (٣٠٠ ميكروغرام).

نيوغراستيم ٤٨: تحتوي كل حقنة مسبقة الملء على : فيلغراستيم (عامل منشط لمستعمرات المحبّبات البشرية المأشوبة –rHuG-CSF) : ٤٨ مليون وحدة (٤٨٠ ميكروغرام).

المواد غير الفعالة: حمض الأسيتيك النقي، صوربيتول، بوليسوربات، هيدروكسيد الصوديوم، ماء للحقن.

الخواص الفارماكولوجية

خواص الديناميكا الدوائية

الفئة العلاجية: منبهات للمناعة.

الرمز الكيميائي العلاجي التشريحي (ATC) : L03AA02.

إن فيلغراستيم (عامل منشط لمستعمرات المحبّبات البشرية المأشوبة) هو بروتين غير مرتبط بالغليكوزيل وفائق النقاوة ويحتوي على ١٧٥ حمض أميني.

أما العامل المنشط لمستعمرات المحبّبات البشرية المأشوبة فهو بروتين سكّري ينظّم إنتاج العدلات الوظيفية وانتشارها من النخاع العظمي. يسبّب نيوغراستيم الذي يحتوي على العامل المنشط لمستعمرات المحبّبات البشرية المأشوبة زيادات ملحوظة في عدد العدلات المحيطية في غضون ٢٤ ساعة، كما يحدث زيادات قليلة في الخلايا الأحادية. عند المرضى المصابين بنقص حاد ومزمن في العدلات، يمكن أن يحدث فيلغراستيم أيضا زيادة قليلة في عدد الخلايا القاعدية والخلايا الحمضة الجارية نسبة إلى ما كانت عليه أصلا؛ من الممكن أن يُسجّل عند بعض المرضى تكاثر في الخلايا القاعدية والخلايا الحمضة قبل خضوعهم للعلاج. إن الزيادات في عدد العدلات متصلة بالجرعة الموصوفة. وقد بيّنت الفحوصات التي أجريت على وظيفة الجاذبية الكيماوية والوظيفة البلعمية، أن وظيفة العدلات التي ينتجها الجسم البشري تحت تأثير فيلغراستيم تبقى طبيعية أو تُعزّز. في نهاية العلاج المعتمد على فيلغراستيم، ينخفض عدد العدلات الجارية بنسبة ٥٠ بالمئة في خلال يوم إلى يومين ليبلغ مستويات طبيعية بعد فترة تمتد من يوم واحد إلى سبعة أيام.

ينتج من علاج فيلغراستيم انخفاضات ملحوظة في نسبة وقوع، حدّة ومدّة كل من نقص العدلات ونقص العدلات المصحوب بحمى الذي غالبا ما يُرصد عند المرضى الخاضعين لعلاج كيماوي قاتل للخلايا أو للعلاج الكيماوي المستئصل للنقي الذي تليه عملية زرع النخاع العظمي.

يقصر علاج فيلغراستيم بشكل ملحوظ فترة الإصابة بنقص العدلات المصحوب بحمى، كما يقلل احتمال تناول المضادات الحيوية والدخول إلى المستشفى بعد الخضوع لعلاج كيماوي هجومي يهدف إلى معالجة سرطان الدم الحاد النقوي المنشأ. لم تنخفض نسبة وقوع الحمى والأخماج المثبتة في المراجع في هذه الحالات. إن مدّة الحمى لم تنخفض عند المرضى الذين يخضعون للعلاج الكيماوي المستئصل للنقي الذي تليه عملية زرع النخاع العظمي.

إن استعمال فيلغراستيم، إما لوحده أو بعد الخضوع لعلاج كيماوي، يؤدي إلى تحريك الخلايا المؤسسة المكوّنة للدم بإتجاه الدم المحيطي. يمكن استخراج هذه الخلايا المؤسسة للدم المحيطي الذاتية المنشأ (PBPC) وتسريبها بعد العلاج القاتل للخلايا المرتفع الجرعات، إما بدل زرع النخاع العظمي أو بالإضافة إليه. تسرّع عملية تسريب الخلايا المؤسسة للدم المحيطي الذاتية المنشأ استعادة وظيفة تكوّن الدم، الأمر الذي يقلص فترة التعرض لخطر الإصابة بمضاعفات النزيف والحاجة بالتالي إلى عملية نقل لصفيحات الدم.

خواص الحرائك الدوائية

تربط بين الجرعة ونسبة تركيز الفيلغراستيم في البلازما علاقة خطية إيجابية، أكان تناول الدواء قد تم عن طريق الوريد أو تحت الجلد. بعد حقن الجرعات الموصى بها تحت الجلد، تبقى نسبة الدواء في البلازما أكثر من ١٠ نانوغرام/ملل لفترة تتراوح من ٨ إلى ١٦ ساعة. أما حجم التوزيع في الدم فهو حوالى ١٥٠ ملل/كلغ. تبيّن أن تصريف الفيلغراستيم يتبع الحركة الدوائية من المرتبة الأولى بعد حقنه بالوريد وتحت الجلد على حد سواء. أما متوسط نصف حياة (فترة انخفاض تركيز الدواء إلى النصف) الفيلغراستيم في البلازما في مرحلة الإطراح فهو حوالى ٣،٥ ساعة في حين تصل سرعة التصريف إلى حوالى ٠،٦ ملل/دقيقة/كلغ. تبيّن نتيجة التسريب المتواصل للفيلغراستيم لمدة تصل إلى ٢٨ يوما، عند المرضى الذين خضعوا لعملية زرع النخاع العظمي الذاتي المنشأ، أن لا وجود لأي تكدس للدواء وأن فترات نصف الحياة مماثلة في خلال مرحلة الإطراح.

دواعي الاستعمال

ينصح باستعمال نيوغراستيم لتقليص مدة الإصابة بنقص في العدلات ولتخفيض نسبة وقوع نقص العدلات المصحوب بحمى عند المرضى الخاضعين لعلاج كيماوي قاتل للخلايا بسبب إصابتهم المؤكدة بأورام خبيثة (باستثناء مرض سرطان الدم النخاعي المزمن ومتلازمات خلل التنسج النخاعي). كما ينصح باستعمال نيوغراستيم لتقصير مدة الإصابة بنقص العدلات عند المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي المستئصل للنقي الذي تليه عملية زرع النخاع العظمي.

سلامة و فعالية نيوغراستيم متشابهة عند البالغين و الأطفال الذين يتلقون العلاج الكيماوي القاتل للخلايا.

ينصح باستعمال نيوغراستيم لتحريك الخلايا المؤسسة للدم المحيطي الذاتية المنشأ فقط، أو بعد الخضوع لعلاج كيماوي كابت للنقي بغية تسريع عملية استعادة وظيفة تكوّن الدم عن طريق تسريب هذه الخلايا، بعد العلاج الكابت للنقي أو المستئصل للنقي.

ينصح باستعمال نيوغراستيم على المدى الطويل لزيادة عدد العدلات وتخفيض نسبة وقوع الاضطرابات المتصلة بالخمج وتقصير مدتها عند المصابين، من الأولاد أو الكبار، بنقص حاد في العدلات من أصل خلقي، أو دوري الطابع، أو مجهول السبب، عندما يكون التعداد المطلق للعدلات (ANC) عندهم أقل من ٠،٥ × ١٠^{٩}/ل، وسبق أن تعرضوا لأخماج حادة ومتكررة.

عند المصابين بمرض الإيدز المتقدم، يُنصح باستعمال نيوغراستيم لعلاج نقص العدلات المستديم (التعداد المطلق للعدلات (ANC) ≥ ١،٠ × ١٠^{٩}/ل) وذلك لتقليص خطر الإصابة بأخماج جرثومية عندما تكون الخيارات الأخرى لعلاج نقص العدلات غير ملائمة.

موانع الاستعمال

تحسّس معروف للفيلغراستيم أو لأي من المواد غير الفعالة.

المصابون بنقص حاد في العدلات من أصل خلقي (متلازمة كوستمان Kostmann's syndrome) ويعانون من وراثيات خلوية شاذة.

الاحتياطات

نمو خلوي خبيث: إن العامل المنشط لمستعمرات المحبّبات البشرية المأشوبة قادر على حث نمو الخلايا النقوية في المختبر، ولوحظت أيضا مفاعيل مماثلة في بعض الخلايا غير النقوية في المختبر. لم يتم التحقق من أمان الفيلغراستيم وفعاليته عند المصابين بمتلازمة خلل التنسج النخاعي أو بسرطان الدم المزمن النقوي المنشأ. بالتالي، لا ينصح بوصف الفيلغراستيم لمعالجة هذه الحالات. يجب توخي الحذر عند التشخيص والتمييز بين التحوّل الأرومي لسرطان الدم النقوي المزمن، من جهة، وسرطان الدم النقوي الحاد، من جهة أخرى.

فرط الكريات البيضاء عند المرضى الخاضعين لعلاج كيماوي قاتل للخلايا: سُجّل تعداد لكريات الدم البيضاء بحدود ١٠٠× ١٠^{٩}/لتر أو أكثر عند أقل من ٥ بالمئة من المرضى الذي يتناولون جرعات من الفيلغراستيم تفوق حد ٠،٣ مليون حدة (٣ ميكروغرام)/كلغ/يوميا. لم تحدث تأثيرات غير مرغوب فيها يمكن عزوها إلى هذا المستوى من فرط الكريات البيضاء. لكن نظرا إلى المخاطر المحتملة المنسوبة إلى فرط الكريات البيضاء الحاد، يجب إجراء فحص تعداد الكريات البيضاء بشكل منتظم خلال الخضوع لعلاج فيلغراستيم. في حال تعدى عدد الكريات البيضاء حد ٥٠×١٠^{٩}/لتر بعد بلوغ المستوى الأدنى المتوقع، يجب توقيف الفيلغراستيم فورا. لكن، في خلال تناول الفيلغراستيم لتحريك الخلايا المؤسسة المكوّنة للدم المحيطي، من المناسب توقيف الفيلغراستيم أو تعديل الجرعة في حال تعدى عدد الكريات البيضاء حد ٧٠×١٠^{٩}/لتر.

المخاطر الناجمة عن تناول جرعات مرتفعة من العلاج الكيماوي عند المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي القاتل للخلايا: يجب توخي الحذر عند معالجة المرضى بجرعات مرتفعة من العلاج الكيماوي لأنه لم يتم التحقق من تحسن حالة السرطان كما إن الجرعات المكثفة من العوامل العلاجية الكيماوية قد تؤدي إلى تفاقم الأضرار السمية ومنها التأثيرات التي تطال القلب، الصدر، الأعصاب والجلد.

إن العلاج المعتمد على الفيلغراستيم لوحده لا يحول دون حصول نقص في صفيحات الدم وفقر في الدم من جراء العلاج الكيماوي الكابت للنقي. يُنصح بإجراء فحص لتعداد الصفيحات والهيماتوكريت بشكل منتظم. تبيّن أن استخدام الخلايا المؤسسة المكوّنة للدم المحيطي المحركة بواسطة الفيلغراستيم يؤدي إلى التخفيف من حدة النقص في الصفيحات وتقصير مدته بعد الخضوع لعلاج كيماوي كابت للنقي أو مستئصل للنقي.

التحول إلى سرطان الدم أو الطور ما قبل سرطان الدم عند المصابين بنقص حاد ومزمن في العدلات: يجب توخي الحذر عند تشخيص النقص الحاد والمزمن في العدلات لتمييزه عن غيره من الاضطرابات التي تصيب الدم على غرار فقر الدم اللاتنسجي، خلل التنسج النخاعي وسرطان الدم النقوي. قبل الخضوع للعلاج، يجب إجراء تعداد كامل لعناصر الدم مع تعداد تفريقي وتعداد للصفيحات بالإضافة إلى تقييم مورفولوجيا النخاع العظمي ونمطه النووي. أما المصابون بنقص حاد ومزمن في العدلات والخاضعون لعلاج معتمد على الفيلغراستيم فإن تواتر إصابتهم بمتلازمات خلل التنسج النخاعي أو بسرطان الدم متدنية جدا (حوالى ٣ بالمئة). لوحظ هذا الواقع فقط عند المصابين بنقص خلقي في العدلات. فمتلازمات خلل التنسج النخاعي وسرطان الدم هي مضاعفات طبيعية لهذا المرض ولم يتم التحقق من ارتباطها بالعلاج المعتمد على الفيلغراستيم. تبيّن لاحقا أن مجموعة فرعية تمثل ١٢ بالمئة من المرضى، من الذين كانت وراثياتهم الخلوية طبيعية في الأصل، وإثر خضوعهم لفحوصات تقييمية روتينية متكررة، أنهم كانوا مصابين بعدة عيوب بما فيها أحادية الصبغي السابع. في حال ظهر شذوذ في الوراثيات الخلوية عند المصابين بنقص حاد ومزمن في العدلات، يجب تقييم مخاطر مواصلة العلاج المعتمد على الفيلغراستيم وفوائده تقييما جديا؛ بحيث يجب توقيف العلاج المعتمد على الفيلغراستيم في حال الإصابة بمتلازمات خلل التنسج النخاعي أو بسرطان الدم. لم يتوضح بعد ما إذا كان العلاج الطويل الأمد الذي يخضع له المصابون بنقص حاد ومزمن في العدلات سيجعلهم عرضة لشذوذ في وراثياتهم الخلوية، لمتلازمات خلل التنسج النخاعي أو لتحولات ابيضاضية. عند المرضى يُنصح بإجراء فحوصات دورية لمورفولوجيا النخاع العظمي ولوراثياته الخلوية (كل ١٢ شهرا تقريبا).

تعداد خلايا الدم عند المصابين بنقص حاد ومزمن في العدلات: يجب مراقبة تعداد الصفيحات الدموية عن كثب، خاصة في خلال الأسابيع الأولى من العلاج المعتمد على الفيلغراستيم. يجب الأخذ بعين الاعتبار إمكانية تعليق العلاج مؤقتا أو تخفيض الجرعة عند المرضى الذين يصابون بنقص في الصفيحات، مثلا عندما يصل عدد الصفيحات إلى أقل من ١٠٠٠٠٠/ملمتر مكعب. تطرأ تغييرات أخرى على خلايا الدم، بما فيها فقر الدم وزيادات عابرة للأرومات النقوية، الأمر الذي يتطلب مراقبة تعداد خلايا الدم عن كثب.

احتياطات أخرى للمصابين بنقص حاد ومزمن في العدلات: يجب استبعاد مسببات النقص العابر في العدلات، كالأخماج الفيروسية المنشأ. يأتي تضخم الطحال كتأثير مباشر ناتج من العلاج المعتمد على الفيلغراستيم. لوحظت تخفيضات في الجرعة لإبطاء تطور تضخم الطحال أو لتوقيفه، وعند ٣ بالمئة من المرضى اقتضى الأمر اللجوء إلى عملية استئصال الطحال.

سُجلت حالات بيلة دموية وبيلة بروتينية عند عدد قليل من المرضى. يجب إجراء فحص دوري للبول من أجل رصد هذه الحالات.

لم يتم التحقق من آمان هذا الدواء وفعاليته عند حديثي الولادة والمصابين بنقص في العدلات الناجم عن المناعة الذاتية.

المرضى الخاضعون لتحريك الخلايا المؤسسة المكوّنة للدم المحيطي:

التحريك: لا تتوافر مقارنات عشوائية مسبقة حول طريقتي التعبئة الموصى بها (الفيلغراستيم لوحده، أو بالتزامن مع علاج كيماوي كابت للنقي) عند نفس المجموعة من المرضى. يجب اختيار طريقة التحريك استنادا إلى أهداف العلاج العامة لكل مريض على حدة.

التعرض المسبق لعوامل قاتلة للخلايا: إن المرضى الذين خضعوا سابقا لعلاج كابت للنقي مكثف جدا قد لا يتمكنون من تحريك كمية كافية من الخلايا المؤسسة المكوّنة للدم المحيطي لبلوغ الحد الأدنى الموصى به (أكثر من ٢،٠ × ١٠^{٦} $CD34^+$خلايا/كلغ) أو لتسريع عملية استرجاع الصفيحات.

تظهر بعض العوامل القاتلة للخلايا مفاعيل سمية خاصة تلحق الضرر بمجموعة الخلايا المؤسسة المكونة للدم، وبالتالي قد يكون لها تأثيرات غير مرغوب فيها على تحريك الخلايا المؤسسة. فالعوامل كالميلفالان، الكارموستين (BCNU) والكاربوبلاتين قد تحد من إنتاجية الخلايا المؤسسة في حال تم تناولها لفترات طويلة قبل محاولة تحريك الخلايا المؤسسة. في المقابل، تبيّن أن تناول الميلفالان، الكارموستين (BCNU) والكاربوبلاتين بالتزامن مع الفيلغراستيم فعال لتحريك الخلايا المؤسسة.

الحمل والرضاعة

لم يتم التحقق من آمان الفيلغراستيم عند المرأة الحامل. لم تبرهن الدراسات التي أجريت على الجرذان والأرانب أن الفيلغراستيم يسبب تشوهات في الجنين. رُصدت زيادة في نسبة وقوع حالات موت الجنين لكن لم تلاحظ أي تشوهات. في خلال فترة الحمل، يجب تقييم المخاطر الممكنة التي قد تلحق بالجنين مقابل الفوائد العلاجية المنتظرة. لم يعرف ما إذا كان للفيلغراستيم إفرازات في الحليب البشري. لا ينصح باستعمال الفيلغراستيم عند النساء المرضعات.

التفاعلات الدوائية

لم يتم بشكل نهائي تحديد آمان الفيلغراستيم وفعاليته عندما يعطى في اليوم نفسه مع علاج كيماوي قاتل للخلايا وكابت للنقي. نظرا إلى حساسية خلايا النقي المتقاسمة بسرعة تحت تأثير العلاج الكيماوي القاتل للخلايا والكابت للنقي، لا ينصح باستخدام الفيلغراستيم في الفترة التي تسبق العلاج الكيماوي بـ٢٤ ساعة والتي تليه بـ٢٤ ساعة. بينت البراهين الأولية عند عدد قليل من المرضى الذين خضعوا لعلاج بالفيلغراستيم بالتزامن مع 5 - فلورويوراسيل إمكانية تفاقم حدة النقص في العدلات. لم يتم التحقق بعد في إطار التجارب السريرية من التفاعلات الممكن حدوثها مع عوامل نمو أخرى لمكونات الدم والسيتوكين.

و ينبغي استخدام الأدوية التي قد تحفز إطلاق سراح العدلات، مثل الليثيوم ، بحذر.

حالات التنافر: يجب الامتناع عن تذويب الفيلغراستيم في المحاليل الملحية.

الآثار الضائرة

عند المرضى الخاضعين لعلاج كيماوي قاتل للخلايا: غالبا ما يُربط بين تناول الجرعات الموصى بها من الفيلغراستيم والتعرّض لآلام في العضلات الهيكلية. قد تكون هذه الآلام خفيفة أو معتدلة (١٠ بالمئة) ولكن قد تكون حادة أحيانا (٣ بالمئة)، ويمكن التحكم بها عادة بتناول المسكنات العادية. أما التأثيرات غير المرغوب فيها الأقل تواترا فهي تشمل الاضطرابات البولية (خاصة حالات عسر البول الخفيفة أو المعتدلة). أفيد من وقت إلى آخر عن حصول انخفاضات عابرة في ضغط الدم لا تتطلب أي علاج سريري.

يمكن أن تحدث في أغلب الأحيان ارتفاعات قابلة للعلاج، مرتبطة بالجرعة المتناولة وخفيفة أو معتدلة الحدة عادة في مستويات نازعات هيدروجين اللاكتات، الفسفاتاز القلوية، حمض اليوريك في المصل وناقلات الببتيد غاما غلوتاميل.

أفيد عن حدوث اضطرابات وعائية من وقت إلى آخر (كانسداد الأوعية واضطرابات في حجم السوائل) عند المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي المرتفع الجرعات الذي تليه عملية زرع النخاع العظمي الذاتي المنشأ. لم يتم التحقق بعد من وجود علاقة سببية بين هذه الاضطرابات والعلاج المعتمد على الفيلغراستيم.

أفادت التقارير عن ظهور أعراض توحي بوجود تفاعلات حساسية في حالات نادرة، حوالى نصفها مرتبطة بتناول الجرعة الأولية. بشكل عام، كانت الأعراض أكثر شيوعا بعد حقن الدواء بالوريد. في بعض الحالات، نتج من معاودة تناول الدواء ظهور الأعراض من جديد.

أفيد عن حدوث حالات التهاب رئوي خِلالي، كانت نادرة وأحيانا مميتة، إثر تناول الفيلغراستيم.

عند المصابين بنقص حاد ومزمن في العدلات : أفيد عن ظهور تأثيرات غير مرغوب فيها ناتجة من تناول الفيلغراستيم عند المصابين بنقص حاد ومزمن في العدلات، علما أن تواتر هذه التأثيرات يميل، بالنسبة إلى بعضهم، إلى الانخفاض مع مرور الزمن. ومن التأثيرات السريرية غير المرغوب فيها والأكثر تواترا المنسوبة إلى الفيلغراستيم : الآلام في العظام ووجع عام في العضلات الهيكلية.

تشمل تأثيرات أخرى غير مرغوب فيها تضخم الطحال، الذي قد يتفاقم في القليل من الحالات، والنقص في صفيحات الدم. أفيد عن حدوث حالات صداع وإسهال بعد بداية علاج فيلغراستيم بوقت قصير، وذلك بشكل عام عند أقل من ١٠ بالمئة من المرضى. أفيد أيضا عن ظهور حالات فقر دم ورُعاف. رُصدت زيادات عابرة في حمض اليوريك في المصل، نازعات هيدروجين اللاكتات والفسفاتاز القلوية لكن من دون ظهور أعراض سريرية.

لوحظت أيضا انخفاضات عابرة ومعتدلة في مستويات غلوكوز الدم غير المفحوصة على الريق.

أما التأثيرات غير المرغوب فيها التي قد تُنسب إلى علاج فيلغراستيم والتي تظهر عادة عند أقل من ٢ بالمئة من المصابين بنقص حاد ومزمن في العدلات فهي التفاعلات في موقع الحقن، الصداع، تضخم الكبد، آلام في المفاصل، فقدان الشعر، ترقق العظام والطفح الجلدي.

وفي خلال العلاج الطويل الأمد، أفيد عن ظهور حالات التهاب وعائي جلدي عند ٢ بالمئة من المصابين بنقص حاد ومزمن في العدلات. سُجل أيضا حدوث حالات بيلة بروتينية/بيلة دموية قليلة جدا.

المقادير العلاجية وطريقة الاستعمال

علاج كيماوي قائم قاتل للخلايا : تبلغ الجرعة الموصى بها من نيوغراستيم ٠،٥ مليون وحدة (٥ ميكروغرام)/لكل كلغ من وزن الجسم مرة واحدة يوميا.

يمكن إعطاء نيوغراستيم في حقنة يومية تحت الجلد أو بالتسريب الوريدي اليومي بعد تذويبه في محلول الدكستروز بتركيز ٥ بالمئة، وذلك على مدى ٣٠ دقيقة.

يفضل اللجوء إلى طريقة الحقن تحت الجلد في معظم الحالات. أظهرت دراسة حول تناول الدواء بجرعة واحدة أن تناول الجرعة بالحقن الوريدي قد يقصر مدة مفعول الدواء. لكن لا تزال علاقة هذه النتيجة بطريقة تناول الدواء بعدّة جرعات غير واضحة. يعتمد اختيار طريقة الاستعمال على الظروف السريرية الخاصة بكل فرد.

لا يجب إعطاء أول جرعة من نيوغراستيم بعد أقل من ٢٤ ساعة على انتهاء العلاج الكيماوي القاتل للخلايا.

يجب مواصلة جرعات نيوغراستيم اليومية لحين تخطي المرحلة التي تكون فيها العدلات عند المستوى الأدنى وعندما يسترجع تعداد العدلات مستوياته الطبيعية. بعد إنجاز العلاج الكيماوي للأورام السرطانية الصلبة، للمفومات ولسرطان الدم اللمفاني، من المتوقع أن يدوم العلاج مدة تصل إلى ١٤ يوما لكي يتم بلوغ هذه المعايير. بعد العلاج الهجومي والترسيخي لسرطان الدم النقوي الحاد يمكن أن تكون مدة العلاج أطول بكثير (وصولا إلى ٣٨ يوما) بحسب نوع المرض، الجرعة والبرنامج المعتمد للعلاج الكيماوي القاتل للخلايا. عند المرضى الخاضعين لعلاج كيماوي قاتل للخلايا، رُصدت زيادة عابرة في تعداد العدلات عادة بعد مضي يوم واحد أو يومين على بدء علاج نيوغراستيم. لكن من أجل ضمان استجابة علاجية مستدامة، لا يجب توقيف علاج نيوغراستيم قبل تخطي المرحلة التي تكون فيها العدلات عند مستواها الأدنى وقبل أن يسترجع تعداد العدلات مستوياته الطبيعية. لا يُنصح بتوقيف مبكر لعلاج نيوغراستيم، أي قبل بلوغ المستوى الأدنى المتوقع للعدلات.

عند المصابين الخاضعين للعلاج المستئصل للنقي الذي تليه عملية زرع النخاع العظمي: تبلغ الجرعة الموصى بها من نيوغراستيم في بداية العلاج ١،٠ مليون وحدة (١٠ ميكروغرام)/كلغ/يوميا تعطى بالتسريب الوريدي في خلال ٣٠ دقيقة أو ٢٤ ساعة أو ١،٠ مليون وحدة (١٠ ميكروغرام)/كلغ/يوميا تعطى بالتسريب المتواصل تحت الجلد في خلال ٢٤ ساعة. يجب تذويب نيوغراستيم في ٢٠ ملل من محلول الدكستروز بتركيز ٥ بالمئة.

لا تعطى أول جرعة من نيوغراستيم بعد أقل من ٢٤ ساعة على تلقي علاج كيماوي قاتل للخلايا لكن تعطى في خلال فترة الـ٢٤ ساعة التي تلي عملية تسريب النخاع العظمي.

ما إن يتم تخطي المرحلة التي تكون فيها العدلات عند المستوى الأدنى، يجب معايرة جرعة نيوغراستيم اليومية حسب استجابة العدلات كما يلي:

تعداد العدلات	تعديل جرعة نيوغراستيم
أكثر من ١،٠ × ١٠^{٩}/لتر في خلال ثلاثة أيام متتالية	تخفيض حتى ٠،٥ مكرو وحدة/كلغ/يوميا
بعد ذلك، في حال بقى تعداد العدلات المطلق (ANC) أكثر من ١،٠ × ١٠^{٩}/لتر لأكثر من ثلاثة أيام متتالية	توقيف نيوغراستيم

في حال انخفض تعداد العدلات المطلق إلى أقل من ١،٠ × ١٠^{٩}/لتر في خلال فترة العلاج، يجب معاودة زيادة جرعة نيوغراستيم حسب الخطوات المذكورة آنفا.

لتعبئة الخلايا المؤسسة المكوّنة للدم المحيطي عند المرضى الخاضعين لعلاج كابت للنقي أو مستئصل للنقي قبل الخضوع لعملية زرع خلايا مؤسسة مكوّنة للدم المحيطي ذاتية المنشأ: إن الجرعة الموصى بها من نيوغراستيم عند استعماله لوحده هي ١،٠ مليون وحدة (١٠ ميكروغرام)/كلغ/يوميا بالتسريب المتواصل تحت الجلد في خلال ٢٤ ساعة أو بحقنة واحدة يومية تحت الجلد في خلال ٥ إلى ٧ أيام متتالية. عند استعمال نيوغراستيم بالتسريب، يجب تذويبه في ٢٠ ملل من محلول الدكستروز بتركيز ٥ بالمئة (راجع فقرة الإرشادات الخاصة بعملية التذويب).

التوقيت اللازم للقيام بفصد للكريات البيضاء: إن عملية فصد واحدة أو إثنتان في اليوم الخامس والسادس غالباً ما تكون كافية. بعض الحالات الأخرى تستدعي عدد أكبر. ينبغي الحفاظ على جرعة نيوغراستيم حتى آخر عملية فصد.

أما الجرعة الموصى بها من نيوغراستيم لتعبئة الخلايا المؤسسة المكوّنة للدم المحيطي بعد الخضوع لعلاج كابت للنقي فهي ٠،٥ مليون وحدة (٥ ميكروغرام)/كلغ/يوميا بالحقن اليومي تحت الجلد في اليوم الأول الذي يلي استكمال العلاج الكيماوي لحين تخطي المستوى الأدنى الذي من المتوقع أن تصل إليه العدلات وعندما يسترجع تعداد العدلات مستواه الطبيعي. يجب إجراء عملية فصد الكريات البيضاء في خلال الفترة التي يرتفع فيها تعداد العدلات المطلق من أقل من ٠،٥×١٠^{٩}/لتر إلى أكثر من ٠،٥×١٠^{٩}/لتر. تكفي عملية فصد واحدة للكريات البيضاء للمرضى الذين لم يخضعوا لعلاج كيماوي شامل. في حالات أخرى، ينصح بإجراء عمليات إضافية لفصد الكريات البيضاء.

المصابون بنقص حاد ومزمن في العدلات: نقص خلقي في العدلات: تبلغ الجرعة الموصى بها في بداية العلاج ١،٢ مليون وحدة (١٢ ميكروغرام)/كلغ/يوميا تحت الجلد في جرعة واحدة أو جرعات مجزأة. نقص العدلات المجهول السبب أو الدوري: تبلغ الجرعة الموصى بها في بداية العلاج ٠،٥ مليون وحدة (٥ ميكروغرام)/كلغ/يوميا تحت الجلد في جرعة واحدة أو جرعات مجزأة.

يجب إعطاء نيوغراستيم يوميا بطريقة الحقن تحت الجلد لحين بلوغ تعداد العدلات المستوى المطلوب واستقراره بحيث يتعدى حد ١،٥ × ١٠^{٩}/لتر. عند حدوث الاستجابة المرجوة، يجب تحديد الجرعة الفعالة الدنيا للحفاظ على هذا المستوى. من الضروري مواصلة الجرعات اليومية على المدى الطويل للحفاظ على تعداد مناسب للعدلات. بعد مرور أسبوع واحد أو أسبوعين على العلاج، يمكن مضاعفة الجرعة أو قسمها إلى النصف بحسب استجابة المريض. بعد ذلك، يمكن تعديل الجرعة بحسب حاجات كل مريض كل أسبوع أو أسبوعين للحفاظ على متوسط تعداد العدلات ما بين ١،٥ × ١٠^{٩}/لتر و١٠×١٠^{٩}/لتر. يمكن اعتماد برنامج أسرع وتيرة في زيادة الجرعات عند المرضى الذين يعانون من خمج حاد. في التجارب السريرية، ٩٧ بالمئة من المرضى الذين استجابوا للعلاج كانوا قد توصلوا إلى استجابة تامة عند تناول جرعات أقل من ٢٤ ميكروغرام/كلغ/يوميا. لم يتم التحقق من آمان تناول نيوغراستيم على المدى الطويل وبجرعات تتعدى حد ٢٤ ميكروغرام/كلغ/يوميا عند المصابين بنقص حاد ومزمن في العدلات.

الاستعمال عند الأولاد في حالات النقص الحاد والمزمن في العدلات والسرطان: كان ٦٥ بالمئة من المرضى المشاركين في البرنامج التجريبي لدراسة حالات النقص الحاد والمزمن في العدلات ما دون ١٨ من عمرهم. كانت فعالية العلاج واضحة لهذه الفئة العمرية التي تضمنت في معظمها مصابين بنقص خلقي في العدلات. لم تُرصد أي فوارق في شروط الآمان بالنسبة إلى المرضى من الأولاد المعالجين لإصابتهم بنقص حاد ومزمن في العدلات.

تشير المعطيات في الدراسات السريرية التي أجريت على المرضى الأولاد أن آمان نيوغراستيم وفعاليته مماثلان عند كل من الكبار والأولاد الذين يخضعون لعلاج قاتل للخلايا.

عند المصابين بمرض الإيدز:

لاعتكاس نقص العدلات: إن الجرعة الموصى بها من نيوغراستيم في بداية العلاج هي ٠،١ مليون وحدة (ميكروغرام واحد)/كلغ/يوميا تحت الجلد مع معايرة تصل في حدَها الأقصى إلى ٠،٤ مليون وحدة (٤ ميكروغرام)/كلغ/يوميا لحين بلوغ تعداد العدلات المستوى الطبيعي والمحافظة على استقراره (التعداد المطلق للعدلات > ٢،٠ x ١٠^{٩}/لتر). عند عدد ضئيل من المرضى (أقل من ١٠٪)، إن الجرعات المطلوبة لتحقيق اعتكاس نقص العدلات قد تصل إلى ١ مليون وحدة (١٠ ميكروغرام)/كلغ/يوميا.

للمحافظة على تعداد العدلات الطبيعي: عند تحقيق الإعتكاس المطلوب لنقص العدلات، يجب تحديد الجرعة الفعالة الدنيا للمحافظة على تعداد طبيعي للعدلات. يوصى بتعديل الجرعات الأساسية لتبديل المقادير اليومية بحيث تكون ٣٠ مليون وحدة (٣٠٠ ميكروغرام) يوميا تحقن تحت الجلد. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون من الضروري تعديل الجرعات للمحافظة على تعداد للعدلات > ٢،٠ x ١٠^{٩} /لتر وذلك يحدد بحسب التعداد المطلق للعدلات عند المريض.

الإرشادات الخاصة بعملية التذويب: يمكن، عند الحاجة، تذويب نيوغراستيم في محلول الدكستوز بتركيز ٥ بالمئة. يمكن أن يمتز نيوغراستيم المذوب على الزجاج وبعض أنواع البلاستيك. لكن، عند تذويب نيوغراستيم بالطريقة الصحيحة، فهو ينسجم مع الزجاج وعدد من المواد البلاستيكية، بما فيها الكلوريد المتعدد الفاينيل، البولي أوليفين (وهو بلمر مشترك مؤلف من البولي بروبيلين والبولي إيثيلين) والبولي بروبيلين.

في حال تم تذويب نيوغراستيم بنسبة تتراوح بين ٠،٥ مليون وحدة (٥ ميكروغرام)/ملل و١،٥ مليون وحدة (١٥ ميكروغرام)/ملل، يجوز إضافة ألبومين المصل البشري ليصل التركيز النهائي إلى ٢ ملغ/ملل.

لا ينصح أبدا بأن يصل التذويب إلى تركيز نهائي يقل عن ٠،٥ مليون وحدة (٥ ميكروغرام).

يمنع التذويب في المحاليل الملحية لتجنب ترسب المستحضر.

الجرعة المفرطة

لم يتم تحديد المفاعيل من تناول جرعة مفرطة من فيلغراستيم. يتأتى عن تعليق العلاج المعتمد على فيلغراستيم عادة انخفاض بنسبة ٥٠ بالمئة للعدلات الجارية في غضون يوم أو يومين، مع عودة إلى المستويات الطبيعية في فترة تتراوح من يوم واحد إلى سبعة أيام.

شروط حفظ الدواء

يحفظ الدواء بين ٢ و ٨ درجات بعيدا عن الضوء. لا يجب تجميد أو خض المستحضر.

قبل الحقن، يمكن ترك نيوغراستيم مدة أقصاها ٢٤ ساعة لكي يعادل درجة حرارة الغرفة. يجب التخلص من أي حقنة مسبقة الملء تركت تحت درجة حرارة الغرفة لأكثر من ٢٤ ساعة.

تاريخ مراجعة النشرة: تشرين الثاني ٢٠١٢.

هذا دواء:
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، وإستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.
- إتبع وصفة الطبيب بدقة، وإرشادات الإستعمال، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك.
- إن الطبيب والصيدلاني هما الخبيران في الأدوية، فوائدها ومخاطرها.
- لا تقطع فترة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لا تكرر نفس الوصفة دون إستشارة طبيبك.
- إحفظ الأدوية بعيداً عن متناول الأطفال.

مؤتمر وزراء الصحة العرب
وإتحاد الصيادلة العرب

بنتا ش.م.ل.
ضبيه - لبنان