Antitumoral regim - Lymfom

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande
RegimID: NRB-6225

SMILE

Indikation: T-cellslymfom C860
Kurintervall: 28 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Metotrexat	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	2000 mg/m^2	kroppsyta		
2. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
3. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
4. Kalciumfolinat (vattenfritt)	Peroral tablett			15 mg	standarddos		
5. Ifosfamid	Intravenös infusion	500 ml Glukos 50 mg/ml infusion	1 tim.	1500 mg/m^2	kroppsyta		
6. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	300 mg/m^2	kroppsyta		
7. Etoposidfosfat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	100 mg/m^2	kroppsyta		
8. Dexametason	Peroral tablett			40 mg	standarddos		
9. Pegaspargas	Intramuskulär injektion			2500 IE/m^2	kroppsyta		
10. Filgrastim	Subkutan injektion			0,5 ME/kg	kroppsvikt		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Metotrexat Intravenös infusion 2000 mg/m^2	x1																				
2. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg		x2																			
3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg			x4																		
4. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg				x3																	
5. Ifosfamid Intravenös infusion 1500 mg/m^2		x1	x1	x1																	
6. Mesna Intravenös injektion 300 mg/m^2		x3	x3	x3																	
7. Etoposidfosfat Intravenös infusion 100 mg/m^2		x1	x1	x1																	
8. Dexametason Peroral tablett 40 mg		x1	x1	x1																	
9. Pegaspargas Intramuskulär injektion 2500 IE/m^2								x1													
10. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg						x1	x1	x1	x1	x1	x1										

Dag	22	23	24	25	26	27	28	Ny kur dag 29
1. Metotrexat Intravenös infusion 2000 mg/m^2								
2. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg								
3. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg								
4. Kalciumfolinat (vattenfritt) Peroral tablett 15 mg								
5. Ifosfamid Intravenös infusion 1500 mg/m^2								
6. Mesna Intravenös injektion 300 mg/m^2								
7. Etoposidfosfat Intravenös infusion 100 mg/m^2								
8. Dexametason Peroral tablett 40 mg								
9. Pegaspargas Intramuskulär injektion 2500 IE/m^2								
10. Filgrastim Subkutan injektion 0,5 ME/kg								

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt
Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ. Två kurer ges därefter planeras fortsatt behandling.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Kontroll av blod-, lever- och elektrolytstatus inkl kreatinin.

Kontroll av koagulationsparametrar. Försiktighet vid samtidig administrering av antikoagulantia, ASA, NSAID och glukokortikoider.

Ascites och pleuravätska är relativa kontraindikationer för högdos Metotrexat.

Pneumocystis profylax rekommenderas: Trimetoprim-sulfonamid 160 mg/800 mg förslagsvis 1 x 2 måndag och torsdag.
Obs! Trimetoprim/sulfonamid måste pausa minst ett dygn före Metotrexat pga interaktion, se FASS

Villkor och kontroller för administration
Före start av Metotrexat behandling ska hydrering och alkalinisering av urinen ske.

Kontroll av urin-pH som ska vara > 7 före start av Metotrexat, om inte ge extra 100 ml Natriumbikarbonat 50 mg/ml.

Kontroll av U-pH vid varje vattenkastning.

Vikt eller diureskontroll.

Pegaspargas - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Anvisningar för ordination

Kontroller av blodstatus, elektrolyter, kreatinin, levervärden ska ske dagligen under behandlingsdygnen. För behandlingsstart LPK >2,0, TPK >100, ALAT och ASAT $\leq$ 5 gånger övre normalgräns, total bilirubin $\leq$ 2,0, kreatinin $\leq$ 1,5.

Provtagning under behandlingen av S-kreatinin och leverstatus.

Metotrexat - Kalciumfolinat dag 2 startas 24 tim efter start av Metotrexat infusion. Ges därefter var 6:e timme tills metotrexat konc <0,1 mikromol/L. Doserna kan ges i.v. i samma dos som peroralt. Kontroll av S-metotrexat timme 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 tills konc < 0,1 mikromol/L.

Beredskap för att hantera fördröjd utsöndring av Metotrexat ska finnas. Antidot glucarpidase (Voraxaze) finns.

Om fördröjd metotrexatutsöndring fortsätter hydreringen med 4 L vätska/dygn med tillsats av Natriumbikarbonat och Kaliumklorid till metotrexatkoncentrationen <0,1 mikromol/L.

Hydrering före start Metotrexat-infusion: 500 ml Glukos 50 mg/ml med tillsats av 120 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid.

Hydrering under behandlingen:

Dygn 1 - 2 L vätska med 50 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid/L.

Dygn 2 - 3 L vätska med 50 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid/L.

Dygn 3 - 3 L vätska med 50 mmol Natriumbikarbonat och 20 mmol Kaliumklorid/L.

Dygn 4-5 - 1 L vätska som posthydrering efter Ifosfamid-infusionen.

Ifosfamid - Mesna, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Ifosfamid. Kan med fördel blandas i samma infusion som Ifosfamid. Efterföljande doser ges timme 4 och 8 efter avslutad Ifosfamid-infusion om de ges i.v. Om de ges peroralt ökas dosen till det dubbla och ges timme 2 och 6 efter avslutad Ifosfamid-infusion.

G-CSF dos 0,5 ME/kg och dygn, ges med start dag 6 i 6-10 dygn eller tills LPK >10. Om peg-filgrastim ges 6 mg subkutant dag 6.

Etoposidfosfat - Angiven grunddos motsvarar samma dos Etoposid, dvs ingen omräkning ska göras.

Biverkningar

Metotrexat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Infektionsrisk		
Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
Njurtoxicitet	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkoncentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalinisering av urin (håll U-pH $\geq$7 genom natriumbikarbonat tillförsel, vilket ökar utsöndring av metotrexat). Kalciumfolinat eller Natriumlevofolinat som rescuebehandling, följ regiminstruktioner för doser, tidpunkter för start av rescue och administrationssätt. Antidot karboxypeptidas (Voraxaze) kan också övervägas vid höga nivåer metotrexat.		
Slemhinnetoxicitet		
Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
Gastrointestinal påverkan		
Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterat, sällsynt.		
Levertoxicitet		
Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymer förekommer, men kroniska skador kan uppstå även utan förhöjningar på enzymer. Kroniska skador är dock vanligast vid långtidsbehandling med Metotrexat. Undvik andra levertoxiska intag samtidigt så som azatioprin, sulfasalazin och alkohol.		
Andningsvägar		
Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
Vätskeretention	Vikt	
Tas upp i, men elimineras långsamt från vätskeansamlingar (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till starkt ökad (terminal) halveringstid och oväntad toxicitet, varför dränering av signifikant vätskeansamling rekommenderas.		

Fortsättning på nästa sida

Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Hudtoxicitet
Viss risk för fototoxicitet, undvik solarium och direkt solljusexponering. Strålningsdermatit och solbränna kan förvärras (eller återkomma som så kallade recallreaktioner). Psoriasisutslag kan förvärras av UV-ljusbestrålning och samtidig Metotrexatbehandling. Allvarliga hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys (Lyell´s syndom), Stevens-Johnson syndrom och erytema multiforme) finns rapporterade efter enstaka eller upprepade doser Metotrexat (per oral, intravenös, intramuskulär eller intratekal administrering). Vid allvarlig hudreaktion skall Metotrexatbehandlingen avbrytas.

Graviditetsvarning
Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.

Interaktionsbenägen substans
Det finns ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information.

Samtidig administrering av icke steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) skall inte användas innan eller samtidigt med högdos Metotrexatbehandling, då detta ger risk för ökad Metotrexat koncentration och därmed toxiska effekter, vid lågdos Metotrexatbehandling anges detta till att det finns en risk vid samtidig användning, men att det vid till exempel reumatoid artrit skett samtidig användning utan problem.

Samtidig användning av protonpumpshämmare kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av Metotrexat.

Samtidig administrering av furosemid kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion.

Salicylater, fenylbutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).

Extravasering

Grön
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Kalciumfolinat (vattenfritt)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Biverkningskontroll	

Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.

Övrigt
Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologiska toxiciteten av folsyraantagonister som Metotrexat. Dvs kalciumfolinat har ingen effekt på nefrotoxicitet till följd av utfällning i njurar av Metotrexat och/eller metaboliter.

Övrigt	Biverkningskontroll	

Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinal symtom och leukopeni, ökad risk hos äldre och de med nedsatt allmäntillstånd. Eventuellt uppehåll i behandling eller reduktion av Fluorouracildos vid symtom på toxicitet, framför allt vid gastrointestinala symtom som diarré och stomatit, se FASS.

Interaktionsbenägen substans
Kalciumfolinat kan minska effekt av antiepileptika, genom en ökad hepatisk metabolism, vilket kan öka risk för epileptiskt anfall, se FASS. (Exempel på antiepileptika där risk finns är: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider.) Om möjligt följ koncentrationsvärde av antiepileptiskt läkemedel.

Ifosfamid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

CNS påverkan	Monitorering	Metylenblått

Encefalopati vanligt, (symtom så som förvirring, somnolens, koma, hallucination, dimsyn, psykotiskt beteende, extrapyramidala symtom, urininkontinens och kramper) oftast reversibel, avklingar inom 48 till 72 timmar efter avslutad behandling. Avbryt eventuell pågående infusion. Metylenblått (metyltioninium) kan ges för att påskynda symtomavklingandet och kan övervägas som profylax vid kommande kurer. Dos vuxna 1-2 mg/kg, kan upprepas, se FASS, (behandling oftast ej $>$ 24 h och max kumulativ dos 7mg/kg) barn1 mg/kg, max 50 mg, iv var 4-6:e timma, vid profylax var 8:e timma.

Fortsättning på nästa sida

Ifosfamid (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Cystit	Monitorering	Hydrering Mesna

Hemorragisk cystit mycket vanlig, kan bli allvarlig. Dosberoende. Enstaka hög dos större risk än fraktionerad dos. Strålbehandling mot blåsa ökar risk. Hydrering viktigt. Eventuellt Mesna som profylax, följ vårdprogram/behandlingsprotokoll.

Njurtoxicitet Njurfunktion

Njurtoxicitet finns rapporterat, glomerulära eller tubulära skador, kan bli allvarliga. Ökad risk vid höga kumulativa doser, redan befintlig njursvikt, pågående eller tidigare nefrotoxiska substanser. Följ njurvärden i enlighet med eventuellt vårdprogram/behandlingsprotokoll.

Hjärttoxicitet Elektrolyter

Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner.

Hudtoxicitet

Alopeci (håravfall) mycket vanligt.

Gastrointestinal påverkan

Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.

Interaktionsbenägen substans

Ifosfamid metaboliseras via CYP450 systemet.

Samtidig administrering av Ifosfamid med CYP450-inducerare kan öka koncentrationen av metaboliter som är cytotoxiska eller har andra toxiciteter. (Exempel på CYP450-inducerare är: karbamazepin, kortikosteroider, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, bensodiazepin och Johannesört.)

Samtidig administrering av Ifosfamid med CYP450-hämmare (särskilt CYP3A4- och CYP2B6-hämmare) kan minska aktivering och metabolisering av Ifosfamid och därmed påverka effekten. CYP3A4-hämmare kan även ge ökad bildning av en ifosfamid-metabolit som associeras med nefrotoxicitet. (Exempel på CYP3A4-hämmare är: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, proteashämmare (såsom indinavir, ritonavir) och makrolider (såsom klaritromycin, erytromycin).)

Samtidig administrering av Ifosfamid och disulfiram kan ge ökad ökad koncentration av cytotoxiska metaboliter.

I övrigt finns ett antal möjliga farmakodynamiska interaktioner angivna, se FASS.

(Här endast några exempel på sådana interaktioner vid samtidig administrering:

ACE hämmare - kan orsaka leukopeni

Kumarinderivat - kan ge ytterligare förhöjda INR

Cisplatin - inducerad hörselnedsättning kan förvärras

Tamoxifen - risk för tromboembolisk sjukdom kan öka.)

Extravasering

Grön

Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Mesna

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		Akutberedskap

Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.

Hudtoxicitet

Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.

Gastrointestinal påverkan

Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.

Övrigt

Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt.

Värmevallning vanligt.

Muskel- och ledvärk förekommer.

Etoposidfosfat

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi		

Anafylaktiska reaktioner kan förekomma. Infusionen ska ges långsamt, under 30-60 minuter för att undvika hypotension och bronkospasm.

Fortsättning på nästa sida

Etoposidfosfat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
Hudtoxicitet		
Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.		
Gastrointestinal påverkan	Biverkningskontroll	Antiemetika
Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.		
Övrigt		
Vid serum-albumin <30 överväg 75-80 % dos Etoposid.		
Lågt serum-albumin ger ökad obundet/fritt Etoposid AUC, vilket resulterar i ökad hematologisk toxicitet (lägre antal neutrofila).		
Extravasering		Värme
Gul		
Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
Irriterande vid extravasering. Kan ge lokal mjukdelstoxicitet, irritation och inflammation så som svullnad, smärta, cellulit.		
Följ instruktionen för värmebehandling, se stöddokument Extravasering.		
Interaktionsbenägen substans		
Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence.		
Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearence.		
Samtidig administrering av fenytoin med Etoposid är förknippat med minskad effekt av Etoposid till följd av ökad clearence. Även andra enzyminducerande antiepileptika kan ge minskad effekt av Etoposid, se FASS.		
Samtidig administrering av antiepileptiska mediciner med Etoposid kan medföra risk för sämre effekt av antiepileptisk medicin, dock vaga uppgifter, se FASS.		
Samtidig administrering av warfarin med Etoposid kan ge ökad effekt warfarin och förhöjda PK/INR värden, vilket kräver ökad övervakning.		
Samtidig administrering av netupitant/palonosetron (där netupitant metaboliseras via CYP3A4) med Etoposid har visat att exponeringen för Etoposid ökar med 21%. I poolade säkerhetsdata från fyra studier av olika storlekar har kombinationen dock hittills ej visat klinisk effekt med ökad toxicitet, enligt dokument från företaget.		

Dexametason

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CNS påverkan		
Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.		
Endokrinologi		
Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker.		
Hudtoxicitet		
Viss ökad risk för acne. Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårläkning.		
Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.		
Gastrointestinal påverkan		
Besvär med illamående och magsår förekommer.		

Pegaspargas

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Hypersensitivitetsreaktion vanligt.		
Ökad risk vid längre intervall än det vanliga intervallet om 14 dagar.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Koagulationsrubbningar förekommer, kan bli allvarliga, både trombos och blödningsbenägenhet. Trombosrisk kan öka vid samtidig kortisonbehandling.		
Anemi och myelosuppression har rapporterats.		

Fortsättning på nästa sida

Pegaspargas (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CNS påverkan		
Cerebral trombos (inklusive hjärninfarkt och sinustrombos) och hjärnblödning förekommer på grund av koagulationsrubbning.		
Krampanfall, perifer motorisk neuropati förekommer. Fallrapport om reversibelt posteriort leukoencefalopati.		
Levertoxicitet	Leverfunktion	
Förhöjda levervärden vanligt, kan bli allvarliga. Hypoalbuminemi vanligt.		
Gastrointestinal påverkan		
Akut pankreatit förekommer, kan bli allvarlig, enstaka dödsfall rapporterade.		
Diarré, buksmärta, illamående och kräkning vanligt. Minskad aptit och viktnedgång vanligt.		
Endokrinologi		
Hyperglykemi vanligt, behandlingsbehov med insulin förekommer.		
Immunologisk reaktion	Biverkningskontroll	
Urtikaria vanligt. Allvarliga reaktioner förekommer. Vid allergisk reaktion finns stor risk att antikroppsbildning skett. Antikroppsbildning ger stor risk för neutraliserande effekt, överväg byte till annan asparaginasberedning, se FASS.		
Interaktionsbenägen substans		
Möjlig risk för fluktuerande koagulationsfaktorer efter administrering av Pegaspargas, varför försiktighet vid samtidig administrering av antikoagulantia, ASA, NSAID och glukokortikoider.		
Omedelbart föregående eller samtidig administrering av Vinkristin vid Pegaspargasadministrering kan öka Pegaspargastoxicitet.		
Administrering av Pegaspargas före Vinkristin kan öka neurotoxicitet för Vinkristin. Vinkristin ska ges minst 12 timmar före Pegaspargas för att minimera toxicitet.		
En indirekt interaktion mellan Pegaspargas och orala preventivmedel kan ej uteslutas, därav ska annan säker preventivmedelsmetod användas.		
Interaktion med Metotrexat och Cytarabin kan förekomma, se FASS.		

Filgrastim

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Andningsvägar		
Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i förening med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andningssvikt (ARDS).		
Smärta		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		
Övrigt		
Aortit, rapporter om sällsynta fall. Symtom som feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och förhöjda inflammationsmarkörer.		
Kapillärläckagesyndrom har rapporterats, utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration.		
Mjältruptur har rapporterats sällsynt. Överväg diagnos om smärta vänster övre kvadrant buk		
Glomerulonefrit har rapporterats, reversibel vid dossänkning eller utsättning.		

Referenser

Yamaguchi M et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. J Clin Oncol . 2011 Nov 20;29(33):4410-6.

Versionsförändringar

Version 1.6
Lagt till Kalciumfolinat 2 doser Dag 4

Version 1.5
Anvisningar för ordination - Mängden Natriumbikarbonat i prehydreringen har ökats till 120 mmol, i posthydreringen till 60 mmol. Förtydligat att det är Kaliumklorid som avses. Ändringarna är desamma också i administrationsschemat.

Version 1.4
Anvisningar för ordination - förtydligande kring dos Etoposidfosfat och Etoposid. Se FASS, Etopofos, Innehåll.

Version 1.3
Administrationsschemat- Länkat kommentar Dag 1

Version 1.2
Patientinfo tillagd

Version 1.1
Villkor för start av regimen - lagt till: Kontroll av koagulationsparametrar. Försiktighet vid samtidig administrering av antikoagulantia, ASA, NSAID och glukokortikoider.

Villkor och kontroller för administration - lagt till: Pegaspargas - Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Version 1.0
Regimen fastställdes