

## Antitumoral regim - Lymfom

**SMILE**

Indikation: T-cellslymfom C860

Kurintervall: 28 dagar

Behandlingsavsikt: Remissionssyftande

RegimID: NRB-6225

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admin- istrering	Spädning	Infusion- stid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkn- ingssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Metotrexat	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	3 tim.	2000 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	kroppsyta		
6. Mesna	Intravenös injektion		3 min.	300 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
7. Etoposidfosfat	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	100 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
8. Dexametason	Peroral tablett			40 mg	standarddos		
9. Pegaspargas	Intramuskulär injektion			2500 IE/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>		x1	x1	x1																		
6. Mesna Intravenös injektion 300 mg/m <sup>2</sup>		x3	x3	x3																		
7. Etoposidfosfat Intravenös infusion 100 mg/m <sup>2</sup>		x1	x1	x1																		
8. Dexametason Peroral tablett 40 mg		x1	x1	x1																		
9. Pegaspargas Intramuskulär injektion 2500 IE/m <sup>2</sup>								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 <sup>2</sup>								
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 <sup>2</sup>								
6. Mesna Intravenös injektion 300 mg/m <sup>2</sup>								
7. Etoposidfosfat Intravenös infusion 100 mg/m <sup>2</sup>								
8. Dexametason Peroral tablett 40 mg								
9. Pegaspargas Intramuskulär injektion 2500 IE/m <sup>2</sup>								
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 alkalisering 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 Ifosamid-infusionen.

*Ifosamid - Mesna*, dos 1 ges intravenöst i samband med start av infusion av Ifosamid. Kan med fördel blandas i samma infusion som Ifosamid. Efterföljande doser ges timme 4 och 8 efter avslutad Ifosamid-infusion om de ges i.v. Om de ges peroralt ökas dosen till det dubbla och ges timme 2 och 6 efter avslutad Ifosamid-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	Stödande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Infektionsrisk</b> Viss ökad risk för infektioner. Hepatit B reaktivering har rapporterats.		
<b>Njurtoxicitet</b>  Risk för njurtoxicitet. Följ kreatinin (ökande värden indikerar risk utsöndringsproblem) och metotrexatkoncentration. Minska risk genom hydrering, eventuellt alkalisering 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.	Koncentrationsbestämning Njurfunktion U-pH Urinproduktion	Kalciumfolinat Hydrering Natriumbikarbonat
<b>Slēmhinnetoxicitet</b> Stomatit vanligt. Följ lokala instruktioner för symptomatisk behandling.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Minskad aptit, kräkningar och diarré förekommer. Hemorragisk enterit och tarmperforation finns rapporterats, sällsynt.		
<b>Levertoxicitet</b> Risk för leverskador finns, både akuta och kroniska. Förhöjda leverenzymers 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.		
<b>Andningsvägar</b> Interstitiell pneumonit och pleurautgjutning förekommer, har även rapporterats vid låga doser.		
<b>Vätskeretention</b> 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.	Vikt	

Fortsättning på nästa sida

## Metotrexat (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hudtoxicitet</b>		
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 syndrom), 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.		
<b>Graviditetsvarning</b>		
Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Kvinnor i fertil ålder måste ha effektiva preventivmedel.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
Det finns ett flertal interaktioner med Metotrexat, nedan angivna är inte heltäckande, var god se FASS för mer information.		
Samtidig administrering av icke steroidal 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, fenybutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, p-piller, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider och p-aminobensoesyra kan tränga bort metotrexat från serumalbuminbindningen och således öka biotillgängligheten (indirekt dosökning).		
<b>Extravasering (Grön)</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

## Kalciumfolinat (vattenfritt)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
Allergiska reaktioner finns rapporterat mycket sällsynt.	Biverkningskontroll	
<b>Övrigt</b>		
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.		
<b>Övrigt</b>		
Kalciumfolinat i kombinationsbehandling med Fluorouracil medför risk för ökad toxicitet för Fluorouracil. Rapporter finns om ökade gastrointestinala 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.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
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 koncentrationvärde av antiepileptiskt läkemedel.		

## Ifosfamid

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b>		
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>CNS påverkan</b>		
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 symptomavklingandet 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) barn 1 mg/kg, max 50 mg, iv var 4-6:e timma, vid profylax var 8:e timma.	Monitorering	Metylenblått

Fortsättning på nästa sida

**Ifosfamid (Fortsättning)**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Cystit</b>	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.		
<b>Njurtoxicitet</b>	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 njurvården i enlighet med eventuellt vårdprogram/behandlingsprotokoll.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	Elektrolyter	
Hjärttoxicitet finns rapporterat. Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom, eller pågående eller tidigare strålbehandling mot hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Alopeçi (håravfall) mycket vanligt.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Illamående, kräkning vanligt. Antiemetika profylax enligt riktlinjer.		
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
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, itraconazol, 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.)		
<b>Extravasering (Grön)</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Mesna**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		Akutberedskap
Fallrapporter om allvarliga allergiska reaktioner.		
<b>Hudtoxicitet</b>		
Hudutslag, klåda vanligt. Allvarliga hudreaktioner finns rapporterade.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Buksmärta, illamående, diarré vanligt. Kräkningar, förstoppning förekommer.		
<b>Övrigt</b>		
Huvudvärk, trötthet, svimningskänsla vanligt.		
Värmevallning vanligt.		
Muskel- och ledvärk förekommer.		

**Etoposidfosfat**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>		
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
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Hudtoxicitet</b> Håravfall/alopeci vanligt, reversibel.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående och kräkningar vanliga. Förstoppning och diarré förekommer.	Biverkningskontroll	Antiemetika
<b>Övrigt</b> 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).		
<b>Extravasering (Gul)</b> 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.		Värme
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Samtidig administrering av högdos ciklosporin med Etoposid ger ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearance. Samtidig administrering av cisplatin med Etoposid är förknippat med ökad exponering för Etoposid till följd av minskad clearance. Samtidig administrering av fenytoin med Etoposid är förknippat med minskad effekt av Etoposid till följd av ökad clearance. 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
<b>CNS påverkan</b> Upprymdhet, sömnsvårighet förekommer. Även irritabilitet, deprimerade och labila sinnestämningar förekommer.		
<b>Endokrinologi</b> Möjligt med kortvariga svängningar av blodsockernivåer hos diabetiker.		
<b>Hudtoxicitet</b> Viss ökad risk för acne. Kan ge skör hud inklusive lättutlösta blåmärken, försämrad sårhäkning. Psoriasis kan förvärras även av kortvarigt intag av höga doser kortikosteroider.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Besvär med illamående och magsår förekommer.		

**Pegaspargas**

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

Fortsättning på nästa sida

## Pegaspargas (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CNS påverkan</b>		
Cerebral trombos (inklusive hjärninfarkt och sinustrombos) och hjärnblödning förekommer på grund av koagulationsrubbing.		
Krampanfall, perifer motorisk neuropati förekommer. Fallrapport om reversibelt posterioert leukoencefalopati.		
<b>Levertoxicitet</b>		
Förhöjda levervärden vanligt, kan bli allvarliga.		Leverfunktion Hypoalbuminemi vanligt.
<b>Gastrointestinal påverkan</b>		
Akut pankreatit förekommer, kan bli allvarlig, enstaka dödsfall rapporterade.		
Diarré, buksmärta, illamående och kräkning vanligt. Minskad aptit och viktnedgång vanligt.		
<b>Endokrinologi</b>		
Hyperglykemi vanligt, behandlingsbehov med insulin förekommer.		
<b>Immunologisk reaktion</b>		
Urtikaria vanligt. Allvarliga reaktioner förekommer. Vid allergisk reaktion finns stor risk att antikropps bildning skett. Antikropps bildning ger stor risk för neutraliserande effekt, överväg byte till annan asparaginasberedning, se FASS.		Biverkningskontroll
<b>Interaktionsbenägen substans</b>		
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
<b>Andningsvägar</b>		
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).		
<b>Smärta</b>		Paracetamol
Muskuloskeletal smärta inklusive ryggsmärta vanlig.		
<b>Övrigt</b>		
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 administrations-schemat.

**Version 1.4**

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

**Version 1.3**

Administrations-schemat- 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