

Viktig information att komma ihåg när du behandlar med deferasirox

Indikationer¹

Kronisk järninlagring orsakad av blodtransfusioner

Deferasirox Sandoz är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) till patienter med betatalassemi major från 6 års ålder och äldre.

Deferasirox Sandoz är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos följande patientgrupper:

- Pediatriska patienter i åldern 2-5 år med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad).
- Vuxna och pediatriska patienter från 2 års ålder och äldre med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat < 7 ml/kg/månad).
- Vuxna och pediatriska patienter från 2 års ålder och äldre med övriga former av anemier.

Ikke transfusionsberoende talassemi (NTDT)

Deferasirox Sandoz är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring som kräver kelatbehandling när behandling med deferoxamin är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter från 10 års ålder och äldre med ikke transfusionsberoende talassemi.

Kontraindikationer¹

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.
- Kombination med andra järnkelatkomplexbildare då säkerheten för sådana kombinationer inte har fastställts.
- Patienter med skattat kreatininclearance < 60 ml/min.
 - Deferasirox har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och är kontraindicerat för patienter med skattat kreatininclearance på < 60 ml/min.

Inleda behandling med deferasirox

Innan behandlingen starter

Undersökningar före behandlingsstart ¹	
Undersökning	Före behandlingsstart
S-Ferritin	X
LIC – endast för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT) ^a	X
S-kreatinin	2xX
Kreatininclearance och/eller plasma-cystatin C	X
Proteinuri	X
Serumtransaminas (ALAT och ASAT)	X
Bilirubin	X
Alkaliskt fosfatas	X
Hörselundersökning	X
Synundersökning	X
Vikt och längd	X
Könsmognad (barn och ungdomar)	X
Genomgång av all samtidig medicinering för att undvika interaktioner	X

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; LIC = järnkonzentration i levern.

^a För icke-transfusionsberoende talassemipatienter (NTDT): Mät järnöverbelastning med LIC. För patienter med NTDT är LIC den föredragna metoden för bestämning av järnöverbelastning och bör användas där det är tillgängligt. Försiktighet bör iaktas för alla patienter under kelatbehandling för att minimera risken för överkelatering.¹

Byte mellan Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter och deferasirox dispergerbara tabletter

Inom EU finns läkemedel som innehåller deferasirox registrerade som filmdragerade tabletter i dosstyrkor på 90 mg, 180 mg och 360 mg och som dispergerbara tabletter i dosstyrkor på 125 mg, 250 mg och 500 mg som marknadsförs under olika handelsnamn som alternativ till Deferasirox Sandoz. På grund av en annan farmakokinetisk profil som fastställts mellan Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter och deferasirox dispergerbara tabletter behövs en 30% mindre dos av de filmdragerade tabletterna jämfört med den rekommenderade dosen för de dispergerbara tabletterna.

Som referens visas motsvarande doser för Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter och deferasirox dispergerbara tabletter i tabellerna nedan.

Kronisk järninlagring orsakad av blodtransfusioner:

	Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter	deferasirox dispergerbara tabletter
Startdos	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag
Alternativa startdoser	7 mg/kg/dag 21 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag 30 mg/kg/dag
Dosjusterings-steg	3,5 - 7 mg/kg/dag	5 - 10 mg/kg/dag
Maxdos	28 mg/kg/dag	40 mg/kg/dag

Icke transfusionsberoende talassemi (NTDT):

	Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter	deferasirox dispergerbara tabletter
Startdos	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag
Dosjusterings-steg	3,5 - 7 mg/kg/dag	5 - 10 mg/kg/dag
Maxdos	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag

Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter: 90 mg, 180 mg, 360 mg

Styrkor:

90 mg: Ljusblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och märkt (NVR på ena sidan och 90 på den andra).

180 mg: Mellanblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och märkt (NVR på ena sidan och 180 på den andra).

360 mg: Mörkblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och märkt (NVR på ena sidan och 360 på den andra).

Kan tas på fastande mage eller med en lätt måltid.

Tabletter kan sväljas hela med lite vatten.

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter krossas och administreras genom att strös på mjuk mat (t.ex. yoghurt eller äppelmos).

Innehåller inte laktos.

Dosering av Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter för patienter med kronisk järninlagring orsakad av blodtransfusioner

- Rekommenderad startdos: 14 mg/kg kroppsvikt per dag¹
- Doser >28 mg/kg/dag rekommenderas inte¹
- Följ patienten regelbundet för korrekt behandling¹

Startdos och dosjustering av Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter för patienter med transfusionsberoende järnöverskott ¹			
STARTA behandlingen	ÖKA DOSEN vid behov för att nå målvärdet för S-Ferritin ^a	MINSKA DOSEN för att undvika överkelatering	AVBRYT behandlingen Överväg behandlingsavbrott när målvärdet för S-Ferritin har uppnåtts
14 mg/kg kroppsvikt per dag (rekommenderad startdos) ~20 enheter (~100 ml/kg) erythrocytkoncentrat eller S-Ferritin >1 000 µg/l	Öka i steg om 3,5-7 mg/kg/dag	Minska dosen i steg om 3,5-7 mg/kg/dag vid S-Ferritin 500-1 000 µg/l Noggrann monitorering av njur- och leverstatus samt S-Ferritin	S-Ferritin konsekvent <500 µg/l
7 mg/kg kroppsvikt per dag <7 ml/kg/månad av erythrocyt-koncentrat (~<2 enheter/månad för en vuxen)	Öka i steg om 3,5-7 mg/kg/dag	—————	
21 mg/kg kroppsvikt per dag >14 ml/kg/månad av erythrocyt-koncentrat (~>4 enheter/månad för en vuxen)	Öka i steg om 3,5-7 mg/kg/dag. Överväg alternativa behandlingsalternativ om ingen tillfredsställande kontroll uppnås vid doser >28 mg/kg/dag	Minska dosen i steg om 3,5-7 mg/kg/dag när S-Ferritin varaktigt <2500 µg/l och visar en nedåtgående trend över tid. Noggrann monitorering av njur- och leverstatus samt S-Ferritin	
Patienter som redan är välkontrollerade på behandling med deferoxamin	Öka i steg om 3,5-7 mg/kg/dag om dosen är <14 mg/kg kroppsvikt per dag och tillräcklig effekt inte erhålls	Minska dosen i steg om 3,5-7 mg/kg/dag när S-Ferritin varaktigt <2 500 µg/l och visar en nedåtgående trend över tid. Noggrann monitorering av njur- och leverstatus samt S-Ferritin	
En startdos av Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter som numeriskt är en tredjedel av deferoxamindosen kan övervägas			

^a Dosökning bör dessutom endast övervägas om patienten tolererar läkemedlet väl.

Pediatriska patienter med järninlagring orsakad av blodtransfusioner¹

- Dosrekommendationerna för barn i åldern 2-17 år med transfusionsorsakad järninlagring är desamma som för vuxna patienter.
- Månatlig kontroll av S-Ferritin rekommenderas för bedömning av patientens behandlingssvar och för att minimera risken för överkelatering.
- Vid beräkning av dosen måste hänsyn tas till barnets viktförändring över tid.

- Hos barn i åldern 2-5 år med transfusionsorsakad järninlagring är exponeringen lägre än hos vuxna. Dessa barn kan därför behöva högre doser än vad vuxna patienter kräver. Dock ska den initiala dosen vara densamma som för vuxna och följd av individuell dosjustering.

Dosering av Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT)

- Rekommenderad startdos: 7 mg/kg kroppsvikt per dag¹
- Doser >14 mg/kg/dag rekommenderas inte¹
- Till patienter med NTDT rekommenderas endast en behandlingsomgång med Deferasirox Sandoz¹
- Följ patienten regelbundet för korrekt behandling¹

Startdos och dosjustering av Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter för patienter med icke transfusionsberoende talassemi ¹			
STARTA behandlingen ^a	ÖKA DOSEN vid behov för att nå målvärdet för S-Ferritin ^{a, b}	MINSKA DOSEN för att undvika överkelatering	AVBRYT behandlingen när målvärdet för S-Ferritin har uppnåtts
7 mg/kg/dag	Öka i steg om 3,5-7 mg/kg/dag	Minska dosen i steg om ≤7 mg/kg/dag Noggrann monitorering av njur- och leverstatus samt S-Ferritin	Det finns inga tillgängliga data om förnyad behandling av patienter som ackumulerar järn på nytt efter att ha uppnått en tillfredställande nivå av kroppsjärn, därför kan inte förnyad behandling rekommenderas
LIC ≥5 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent >800 µg/l	LIC ≥7 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent >2 000 µg/l	LIC <7 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent ≤2 000 µg/l	MÅL LIC <3 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent <300 µg/l

LIC = järnkoncentration i levern.

^a Doser över 14 mg/kg/dag rekommenderas inte till patienter med NTDT. För patienter vars LIC inte har analyserats och S-Ferritin är ≤2 000 µg/l ska doseringen inte överstiga 7 mg/kg.

^b Dosökning bör dessutom endast övervägas om patienten tolererar läkemedlet väl.

Pediatriska NTDT-patienter¹

Hos barn ska doseringen inte överstiga 7 mg/kg/dag. LIC ska kontrolleras var tredje månad om S-Ferritin är ≤800 µg/l för att undvika överkelering.

WARNING! Data hos barn med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT) är mycket begränsad. Som en konsekvens av detta bör deferasirox-behandling kontrolleras ofta för att möjliggöra upptäckt av biverkningar och för att följa järnbelastningen. En behandlingsomgång föreslås för patienter med NTDT. Utöver detta bör läkaren vara medveten om att konsekvenserna av en långtidsexponering av deferasirox hos barn med icke transfusionsberoende talassemi och kraftigt ökad järninlagring för närvarande inte är kända.

Överväg behandlingsuppehåll eller utsättande av behandling med deferasirox i följande situationer

Faktor	Förutsättningar för att göra behandlingsuppehåll
S-Ferritin	Överväg behandlingsavbrott om S-Ferritin genomsnittligt ligger <500 µg/l vid transfusionsorsakat järnöverskott eller <300 µg/l vid NTD. Behandlingen bör återupptas när den kliniska monitoreringen visar att kroniskt järnöverskott föreligger.
S-Kreatinin/Kreatininclearance	Avbryt behandlingen hos vuxna och pediatrika patienter när S-Kreatinin förblir >33% över baslinjen (genomsnitt före behandling) och/eller Kreatininclearance <LLN (90 ml/min) efter dosreduktion. De individuella kliniska omständigheterna avgör när/om behandlingen kan återupptas – remittera även patienten till en njurspecialist och överväg biopsi.
Proteinuri	Överväg att avbryta behandlingen eller minska dosen – remittera även patienten till en njurspecialist och överväg biopsi vid ihållande proteinuri.
Njurtubulimarkörer	Överväg behandlingsavbrott eller dosreduktion vid onormala nivåerna av tubulära markörer och/eller på klinisk indikation – remittera även patienten till en njurspecialist och överväg biopsi vid ihållande avvikelser.
Serumtransaminaser (ASAT, ALAT)	Om det föreligger en ihållande och progressiv ökning av serumtransaminasnivåer som inte kan förklaras av andra orsaker ska Deferasirox Sandoz sättas ut. Så snart orsaken till de avvikande leverfunktionsproverna har klarlagts eller efter att de återgått till normala nivåer, kan försiktigt återupptagande av behandlingen med en lägre dos, följd av en succesiv dosupptrapning övervägas.
Metabolisk acidosis	Överväg att avbryta behandlingen vid utveckling av metabolisk acidosis.
Syn och hörsel	Överväg att avbryta behandlingen eller minska dosen om det uppkommer syn- eller hörselstörningar.
Oförklarlig cytopeni	Utsättande av behandlingen ska övervägas hos patienter som utvecklar oförklarlig cytopeni.

Faktor	Förutsättningar för att avsluta behandlingen
SJS, TEN, DRESS eller annan allvarlig hudreaktion (SCAR)	Vid misstanke om allvarlig hudreaktion (SCAR) ska behandlingen avslutas omedelbart och inte återinföras.
Överkänslighetsreaktioner (t.ex anafylaxi, angioödem)	Om en överkänslighetsreaktion inträffar ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. På grund av risken för anafylaktisk chock ska behandlingen inte återinsättas till patienter som har fått en överkänslighetsreaktion.

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; SCAR = allvarig hudreaktion.

Rekommenderade provtagningar och kontroller före och under behandling med deferasirox

	Före behandlings- start	Första månaden efter behandlingsstart eller efter dosändring	Varje månad	Var tredje månad	Varje år
S-Ferritin	X		X		
LIC – endast för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT)^a	X			X hos barn: när S-Ferritin ≤800µg/l	
S-kreatinin	2xX	Varje vecka (ska också kontrolleras varje vecka den första månaden efter dosändring)	X		
Kreatininclearance och/eller plasma-cystatin C	X	Varje vecka (ska också kontrolleras varje vecka den första månaden efter dosändring)	X		
Proteinuri	X		X		
Leverfunktion (serumtransaminas, bilirubin, alkaliskt fosfatas)	X	Varannan vecka	X		
Vikt och längd	X				X barn och ungdomar
Hörsel- och syntest (med funduskopi)	X				X
Könsmognad (barn)	X				X
Genomgång av all samtidig medicinering för att undvika interaktioner	Regelbundet samt vid ändringar i dosering och/eller behandling				

^a För icke-transfusionsberoende talassemipatienter (NTDT): Mät järnöverbelastning med LIC. För patienter med NTDT är LIC den föredragna metoden för bestämning av järnöverbelastning och bör användas där det är tillgängligt. Försiktighet bör iaktas för alla patienter under kelatbehandling för att minimera risken för överkelatering.

Testresultaten för S-Kreatinin, Kreatininclearance, plasma-cystatin C, Proteinuri, S-Ferritin, serumtransaminaser, bilirubin och alkaliskt fosfatas skall sparas och bedömas regelbundet för att kunna se trender. Resultaten ska också noteras i patientjournalen, med baslinjevärden för alla testerna.

Renal säkerhetsprofil

Resultat av kliniska prövningar

Parametrar uppmätta i kliniska prövningar¹

I kliniska prövningar av deferasirox, deltog endast patienter med ett serumkreatinin som låg inom normalintervallet för patienternas ålder och kön. Det individuella baslinjevärdet för serumkreatinin beräknades som medelvärdet av två (för vissa patienter tre) serumkreatininvärden före behandlingen. Genomsnittlig variationskoefficient för en och samma patient för dessa två eller tre värden före behandling var cirka 10%.¹ Detta är skälet till att dubbla serumkreatininvärden rekommenderas innan deferasirox sätts in. Under behandlingen kontrollerades serumkreatinin varje månad. Vid behov justerades dosen på grund av serumkreatininökningar enligt beskrivningen nedan.

Resultat från de ettåriga kärnstudierna¹

Under kliniska prövningar sågs förhöjt serumkreatinin på >33% vid ≥ 2 på varandra följande provtagningar hos omkring 36% av patienterna, ibland med värden som överskred den övre normalgränsen. Värdena var dosberoende. Hos ca 2/3 av patienterna med förhöjt serumkreatinin återgick värdet till under 33%-nivån utan dosjustering. Hos den återstående tredjedelen svarade inte alltid kreatininökningen på minskning av dosen eller behandlingsutsättning. I vissa fall sågs endast en stabilisering av serumkreatininvärdet efter dosminskning.

Monitorering av serumkreatinin och kreatininclearance¹

Innan behandlingen inleds rekommenderas två provtagningar för kontroll av serumkreatinin. **Serumkreatinin, kreatinin clearance** (beräknat med Cockcroft-Gault- eller MDRD-formeln hos vuxna och med Schwartz-formeln hos barn) och/eller plasmacystatin C-nivåer **ska kontrolleras före behandlingen, varje vecka under den första behandlingsmånaden eller efter ändring av Deferasirox Sandoz-behandlingen, och därefter varje månad.**

Metoder för bestämning av kreatininclearance¹

Nedan ges en kort översikt över metoderna för bestämning av kreatininclearance hos vuxna och barn vid förskrivning av deferasirox.

Vuxna

Efter val av metod bör man hålla sig till denna vid alla undersökningar.

Cockcroft-Gault-formeln²

Cockcroft-Gault-formeln använder kreatininvärden och patientens vikt för beräkning av kreatininclearance. Kreatininclearance anges i ml/min.

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{(140 - \text{ålder}) \times \text{vikt (kg)}}{72^a \times \text{serumkreatinin (mg/100 ml)}} \quad \text{För kvinnor multipliceras kreatininclearance med 0,85.}$$

CKD-EPI-ekvationen^{3,4}

Som generell praxis och ur folkhälsoperspektiv använder man helst CKD-EPI-ekvationen i Nordamerika, Europa och Australien, som en jämförelse med nya ekvationer på alla dessa platser.

Glomerulär filtrationshastighet (GFR) = $141 \times \min(S\text{-Kreatinin}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S\text{-Kreatinin}/\kappa, 1)^{1,209} \times 0,993^{\text{ålder}} \times 1,018$ [för kvinnor] $\times 1,159$ [för mörkhyade], där S-Kreatinin står för serumkreatinin, κ är 0,7 för kvinnor och 0,9 för män, α är -0,329 för kvinnor och -0,411 för män, min står för det lägsta värdet av S-Kreatinin/ κ eller 1, och max står för det högsta värdet av S-Kreatinin/ κ eller 1.

Barn

Schwartz formel⁵

$$\text{Kreatininclearance (ml/min)} = \frac{\text{konstant}^b \times \text{längd (cm)}}{\text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad \text{S-Kreatinin ska mätas enligt Jaffe-metod.}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^a Om S-Kreatinin anges i mmol/l istället för mg/dl ska konstanten vara 815 istället för 72.

^b Konstanten är 0,55 för barn och tonår flickor, men 0,70 för tonår pojkar.

Kontroller och åtgärder avseende njurarna¹

Deferasirox Sandoz filmdragerade tabletter: Sänk dosen med 7 mg/kg/dag

- Hos vuxna: Om S-Kreatinin ökar >33% över baslinjevärdet och kreatininclearance är <LLN (90 ml/min) vid två besök i följd och som inte kan kopplas till annan orsak.
- Hos barn: Om S-Kreatinin ökar antingen till >ULN för barnets ålder, och/eller om kreatininclearance faller till <LLN (<90 ml/min) vid två besök i följd och som inte kan kopplas till annan orsak.

Avbryt behandlingen efter dosreduktion om

- Serumkreatinin kvarstår på >33% över baslinjevärdet, och/eller
- CrCl <LLN (<90 ml/min).

Njurens tubulära funktion: Kontroller och åtgärder

- Proteinuri (provtagning ska utföras innan behandling och därefter varje månad)
- Glukosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer av S-Kalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (kontrollera vid behov)
- Överväg dosreduktion eller behandlingsgavbrott vid onormala nivåer av njurtubulimarkörer och/eller på klinisk indikation
- Renal tubulopati har främst rapporterats hos barn och ungdomar med betatalassemi som behandlats med deferasirox.

Remittera patienten till njurspecialist och överväg **njurbiopsi**

- Om serumkreatinin är signifikant förhöjd och andra onormala värden uppmäts (t.ex. proteinuri, tecken på Fanconis syndrom) trots dosreducering eller behandlingsavbrott.

Patienter med befintlig njursjukdom och patienter som behandlas med läkemedel som hämmar njurfunktionen kan löpa högre risk för komplikationer. Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som får diarré eller kräkningar.

Barn med talassemi kan ha ökad risk för att drabbas av renal tubulopati (särskilt metabolisk acidosis).

Ta hyperammonemisk encefalopati i beaktande och mät ammoniaknivåer tidigt hos patienter, speciellt barn, som utvecklar förändringar i mental status utan uppenbar orsak under behandling med deferasirox.

Leversäkerhetsprofil

Bedömning av leverfunktionen¹

Förhöjda leverfunktionsvärden har förekommit hos patienter som behandlas med deferasirox

- Leversvikt, ibland med dödlig utgång, har rapporterats efter försäljningsgodkännandet hos patienter som behandlats med deferasirox.
- De flesta rapporterna om leversvikt gällde patienter med betydande morbiditeter, t.ex. redan befintlig levercirros.
- Man kan dock inte utesluta att deferasirox kan vara en bidragande eller försvårande faktor.

Monitorera serumtransaminaser, billirubin och alkaliska fosfater före behandlingen, varannan vecka under första behandlingsmånaden och därefter varje månad.

- Avbryt behandlingen vid kvarstående och progressiv ökning av serumtransaminaser som inte kan tillskrivas andra orsaker.

Rekommendationer vid nedsatt leverfunktion¹

Deferasirox rekommenderas inte till patienter som redan har en svår leversjukdom (Child-Pugh klass C).

För patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B)

- Dosen ska sänkas betydligt och därefter ökas upp till 50%, och Deferasirox Sandoz måste användas med försiktighet till dessa patienter.
- Leverfunktionen ska kontrolleras hos alla patienter, varannan vecka under den första månaden och därefter en gång i månaden.

Farmakokinetiken för Deferasirox Sandoz påverkades inte av levertransaminaser på upp till 5 gånger det övre normalvärdet.

Ta hyperammonemisk encefalopati i beaktande och mät ammoniaknivåer tidigt hos patienter, speciellt barn, som utvecklar förändringar i mental status utan uppenbar orsak under behandling med deferasirox.

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:
Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. www.lakemedelsverket.se

Referenser:

1. Deferasirox Sandoz produktresumé. Sandoz A/S; 2021-05-19.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Nephron. 1976;16(1):31-41.
3. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Ann Intern Med. 2012;156(11):785-795.
4. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; for the Chronic Kidney Disease Epidemiology

Collaboration (CKD-EPI). *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.

5. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571-590.