

Dôležité informácie o liečbe Exferanou (deferasirox)

Príručka pre lekára

Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte túto príručku.

Indikácie¹

Chronické preťaženie železom spôsobené transfúziami

Exferana je indikovaná na liečbu chronického preťaženia železom spôsobeného častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) u pacientov s beta-talasémiou major vo veku 6 rokov a starších.

Exferana je tiež indikovaná na liečbu chronického preťaženia železom spôsobeného krvnými transfúziami, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná u nasledujúcich skupín pacientov:

- U pacientov s beta-talasémiou major s preťažením železom spôsobeným častými transfúziami krvi (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) vo veku 2 až 5 rokov
- U pacientov s beta-talasémiou major s preťažením železom spôsobeným zriedkavými krvnými transfúziami (< 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) vo veku 2 rokov a starších
- U pacientov s inými druhmi anémií vo veku 2 rokov a starších

Talasémia nezávislá od transfúzií

Exferana je tiež indikovaná na liečbu chronického preťaženia železom, ktoré si vyžaduje chelatačnú liečbu, ak je liečba deferoxamínom kontraindikovaná alebo nevhodná u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií vo veku 10 rokov a starších.

Kontraindikácie¹

- Exferana je kontraindikovaná u pacientov s precitlivosťou na účinnú látku alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- Exferana je kontraindikovaná na použitie v kombinácii s liečbou inými chelátormi železa, pretože bezpečnosť takýchto kombinácií nebola stanovená
- Exferana je kontraindikovaná u pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu < 60 ml/min

– Exferana sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek a je kontraindikovaná u pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu < 60 ml/min.

Začatie liečby Exferanou

Pred začatím liečby

Vyšetrenia pred liečbou ¹	
Test	Pred liečbou
SF	✓
LIC ^a	✓
Kreatinín v sére	2x
CrCl a/alebo plazmatický cystatín C	✓
Proteinúria	✓
Sérová aminotransferáza	✓
Bilirubín	✓
Alkalická fosfatáza	✓
Vyšetrenie sluchu	✓
Oftalmologické vyšetrenie	✓
Telesná hmotnosť, výška	✓
Pohlavný vývoj (pediatrickí pacienti)	✓


ALT, alanínaminotransferáza; AST, aspartátaminotransferáza; CrCl, klírens kreatinínu; LIC, koncentrácia železa v pečeni; SF - sérový feritín.

^a Pre pacientov s talasémiou nezávislou od transfúzií (NTDT): Sledovať preťaženie železom pomocou LIC. U pacientov s NTDT, LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom a má sa používať vždy, ak je dostupná. Počas chelatačnej liečby je potrebné postupovať opatrne, aby sa minimalizovalo riziko nadmernej chelatacie u všetkých pacientov.¹

Lieková forma a spôsob podávania

Existujú tri sily filmom obalených tabliet Exferany:

- Filmom obalené tablety: 90 mg, 180 mg a 360 mg.

Filmom obalené tablety Exferana		
Liekové sily: 90 mg 180 mg 360 mg (oválne, modré tablety)	Môžu sa užívať nalačno alebo s ľahkým jedlom. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť trochou vody. Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety celé, možno filmom obalené tablety Exferany rozdrviť a podávať vsypané do mäkkého jedla (napr. jogurt alebo jablkové pyré).	

Dávkovanie u pacientov s chronickým preťažením železom spôsobeným transfúziami

- Odporúčaná počiatočná dávka: 14 mg/kg/deň telesnej hmotnosti,¹
- Dávky >28 mg/kg/deň sa neodporúčajú¹
- Pravidelne monitorujte svojich pacientov

Počiatočná dávka Exferany a úprava dávky pre pacientov s preťažením železom spôsobeným transfúziami ¹			
ZAČNITE liečbu Exferanou	ZVYŠUJTE DÁVKU ak je potrebné na dosiahnutie cieľovej hodnoty SF ^a	ZNIŽUJTE DÁVKU aby sa zabránilo nadmernej chelatacii	PRERUŠTE Zvážte prerušenie po dosiahnutí cieľovej hodnoty SF
14 mg/kg telesnej hmotnosti denne (odporúčaná počiatočná dávka) 20 U (~100 ml/kg) PRBC alebo SF >1000 µg/l	Postupne zvyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň	Postupne znižujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň pri SF=500-1000 µg/l, alebo pozorne sledujte renálne a hepatálne funkcie a hladinu sérového feritínu	SF trvalo <500 µg/l
7 mg/kg telesnej hmotnosti denne <7 ml/kg/mesiac PRBC (~ <2 jednotky/mesiac pre dospelého)	Postupne zvyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň	_____	
21 mg/kg telesnej hmotnosti denne >14 ml/kg/mesiac PRBC (~ >4 jednotky/mesiac pre dospelého)	Postupne zvyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň Zvážte alternatívne možnosti liečby, ak nie sú uspokojivé výsledky kontroly pri dávkach >28 mg/kg/deň	Postupne znižujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň, ak je SF trvalo <2500 µg/l a vykazuje časom klesajúci trend, alebo pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hladinu sérového feritínu	

ZAČNITE liečbu Exferanou	ZVYŠUJTE DÁVKU ak je potrebné na dosiahnutie cieľovej hodnoty SF ^a	ZNIŽUJTE DÁVKU aby sa zabránilo nadmernej chelatacii	PRERUŠTE Zvážte prerušenie po dosiahnutí cieľovej hodnoty SF
Pacienti, ktorí sú už dobre kontrolovaní na liečbe deferoxamínom Zvážte počiatočnú dávku Exferany, ktorá je číselne jedna tretina dávky deferoxamínu	Postupne zvyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň, ak je dávka <14 mg/kg telesnej hmotnosti denne a nedosiahla sa dostatočná účinnosť	Postupne znižujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň ak je SF trvalo <2500 µg/l, a vykazuje časom klesajúci trend, alebo pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hladinu sérového feritínu	SF trvalo <500 µg/l

PRBC, balenie erytrocytového koncentrátu; U, jednotky.

^a O zvýšení dávky by sa malo uvažovať len vtedy, ak pacient liek dobre znáša.

Preťaženie železom spôsobené transfúziami u pediatrických pacientov¹

- Odporúčania pre dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov s preťažením železom spôsobeným transfúziami sú rovnaké ako u dospelých pacientov.
- Odporúča sa monitorovať sérový feritín každý mesiac, aby bolo možné posúdiť reakciu pacienta na liečbu a minimalizovať riziko nadmernej chelatacie
- U pediatrických pacientov sa pri výpočte dávky musí zohľadňovať zmena telesnej hmotnosti počas rastu
- U detí s preťažením železom spôsobeným transfúziami vo veku 2 až 5 rokov je expozícia nižšia ako u dospelých. Táto veková skupina preto môže vyžadovať vyššie dávky, ako sú potrebné u dospelých. Počiatočná dávka by však mala byť rovnaká ako u dospelých, po ktorej by mala nasledovať individuálna titrácia

Dávkovanie u pacientov s talasémiou nezávislou od transfúzií (NTDT)

- Odporúčaná počiatočná dávka: 7 mg/kg/deň telesnej hmotnosti¹
- Dávky >14 mg/kg/deň sa neodporúčajú¹
- U pacientov s NTDT¹ sa odporúča iba jeden liečebný cyklus s Exferanou
- Pravidelne monitorujte svojich pacientov

Počiatková dávka Exferany a úprava dávky pre pacientov s talasémiou nezávislou od transfúzie¹			
ZAČNITE liečbu	ZVÝŠUJTE DÁVKU Ak je to potrebné na dosiahnutie cieľovej hodnoty SF ^{a,b}	ZNÍŽUJTE DÁVKU na vyhnutie sa nadmernej chelatácii	UKONČITE liečbu po dosiahnutí cieľovej hodnoty SF
7 mg/kg/deň	Postupne zvyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň	Znížte dávku na 7 mg/kg/deň alebo menej, alebo pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hladinu sérového feritínu	Nie sú k dispozícii žiadne údaje o opätovnej liečbe pacientov, u ktorých sa znova naakumuluje po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v tele, a preto nie je možné odporučiť opätovnú liečbu
LIC ≥5 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo >800 µg/l	LIC ≥7 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo >2000 µg/l	LIC <7 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo ≤2000 µg/l	CIEĽ LIC <3 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo >300 µg/l

dw, suchá hmotnosť; LIC, koncentrácia železa v pečeni; SF, sérový feritín.

^a Dávky vyššie ako 14 mg/kg/deň sa u pacientov s NTD T neodporúčajú. U pacientov, u ktorých nebola hodnotená LIC a SF je ≤ 2000 µg/l, by dávkovanie nemalo prekročiť 7 mg/kg.

^b O zvýšení dávky by sa malo uvažovať len vtedy, ak pacient liek dobre znáša.

Pediatrickí pacienti s NTD T¹

U pediatrických pacientov by dávkovanie nemalo prekročiť 7 mg/kg/deň. LIC je potrebné monitorovať každé 3 mesiace, keď je SF ≤800 µg/l, aby sa zabránilo nadmernej chelatácii.¹

UPOZORNENIE: Údaje o použití u detí s NTD T sú veľmi obmedzené. Z tohto dôvodu musí byť liečba Exferanou dôsledne monitorovaná, aby sa zachytili nežiaduce účinky a aby sa sledovala záťaž železom v pediatrickej populácii. U pacientov s NTD T sa odporúča iba jeden liečebný cyklus. Okrem toho je pred podaním Exferany (deferasirox) u detí s výrazným preťažením železom v dôsledku NTD T je potrebné brať na vedomie, že následky dlhodobej expozície u takýchto pacientov nie sú v súčasnosti známe.

Dôvody na prerušenie liečby Exferanou¹

Dôvod	Podmienky prerušenia liečby
SF	Trvalo <500 µg/l (pri preťažení železom spôsobeným transfúziami) alebo <300 µg/l (pri NTDT syndrómoch)
Kreatinín v sére/ Klírens kreatinínu	Dospelí a deti: po znížení dávky, ak sérový kreatinín zostáva >33 % nad východiskovou hodnotou a/alebo CrCl <LLN (90 ml/min) - tiež odošlite pacienta k nefrológovi a zvažte biopsiu
Proteinúria	Pretrvávajúca abnormalita - odošlite pacienta k nefrológovi a zvažte biopsiu
Tubulárne markery	Abnormality v hladinách tubulárnych markerov a/alebo ak je to klinicky indikované - odošlite pacienta k nefrológovi a zvažte biopsiu (zvažte aj zníženie dávky)
Sérová aminotransferáza	Pretrvávajúce a progresívne zvyšovanie pečenej enzýmov
Metabolická acidóza	Rozvoj metabolickej acidózy
SJS, TEN, DRESS, alebo akýkoľvek iný SCAR	Podozrenie na akúkoľvek závažnú kožnú nežiaducu reakciu (SCAR): okamžite ukončíte liečbu a nenasadzujte ju znovu
Reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaxia, angioedém)	Výskyt reakcie: ukončíte a začnete primeranú liečbu. Nenasadzujte znovu liečbu pacientom, u ktorých sa vyskytla reakcia z precitlivenosti, pre riziko anafylaktického šoku
Zrak a sluch	Poruchy zraku alebo sluchu (zvažte aj zníženie dávky)
Nevysvetliteľná cytopénia	Rozvoj nevysvetliteľnej cytopénie

DRESS, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi; LLN, dolná hranica normy; SCAR, závažná kožná nežiaduca reakcia; SJS, Stevensov-Johnsonov syndróm; TEN, toxická epidermálna nekrolýza.

Odporúčania pre monitoring pacientov pred a počas liečby Exferanou¹

	Počiatkové vyšetrenie	Prvý mesiac po začatí liečby Exferanou alebo po úprave dávky	Mesačne	Každé 3 mesiace	Ročne
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (iba u pediatrických pacientov, ak je SF ≤800 µg/l)	
Kreatinín v sére	2x	Týždenne (Počas prvého mesiaca po úprave dávky majú byť kontroly robené každý týždeň)	✓		
Klírens kreatinínu a/alebo plazmatický cystatín C	✓	Týždenne (Počas prvého mesiaca po úprave dávky majú byť kontroly robené každý týždeň)	✓		
Proteinúria	✓		✓		
Sérové aminotransferázy, bilirubín, alkalická fosfatáza	✓	Každé 2 týždne	✓		
Telesná hmotnosť, výška	✓				✓
Sluchové/oftalmologické vyšetrenie (vrátane fundoskopie)	✓				✓

	Počiatkové vyšetrenie	Prvý mesiac po začatí liečby Exferanou alebo po úprave dávky	Mesačne	Každé 3 mesiace	Ročne
Pohlavný vývoj (u pediatrických pacientov)	✓				✓

^a Pre pacientov s talasémiou nezávislou od transfúzií (NTDT): Kontrolujte preťaženie železom pomocou LIC. Pre pacientov s NTDT, LIC je preferovanou metódou stanovenia preťaženia železom a mala by sa používať vždy, keď je k dispozícii. Počas chelatačnej liečby budte u všetkých pacientov opatrní, aby sa minimalizovalo riziko nadmernej chelatácie.

Výsledky vyšetrení sérového kreatinínu, CrCl, plazmatického cystatínu C, proteinúrie, SF, pečeňových transamináz, bilirubínu a alkalického fosfatázy je potrebné zaznamenávať a pravidelne hodnotiť ich vývoj. Výsledky by sa mali zaznamenať aj do zdravotnej dokumentácie pacienta spolu s východiskovými hladinami všetkých vyšetrení pred liečbou.

Obličkový bezpečnostný profil¹

Zistenia z klinických skúšaní

Parametre merané v klinických štúdiách¹

Do klinických štúdií s deferasiroxom boli zaradení len pacienti so sérovým kreatinínom v normálnom rozmedzí pre ich vek a pohlavie. Individuálna východisková hodnota sérového kreatinínu sa vypočítala ako priemer dvoch (a u niektorých pacientov troch) hodnôt sérového kreatinínu pred liečbou. Priemerný variačný koeficient týchto dvoch alebo troch meraní pred liečbou u pacienta bol približne 10 %.¹ Preto sa pred začatím liečby deferasiroxom odporúča opakovať vyšetrenia sérového kreatinínu. Počas liečby bol sérový kreatinín monitorovaný mesačne a v prípade potreby bola upravená dávka vo vzťahu k zvýšeniu sérového kreatinínu tak, ako je uvedené nižšie.

Výsledky základných jednoročných štúdií¹

Približne u 36% pacientov sa počas klinických štúdií vyskytlo zvýšenie sérového kreatinínu o >33 % v ≥ 2 po sebe nasledujúcich prípadoch, niekedy nad hornú hranicu normy. Súviselo to s dávkou. Asi u dvoch tretín pacientov vykazujúcich zvýšenie sérového kreatinínu došlo k poklesu pod 33 % hladiny bez úpravy dávky. U zostávajúcej tretiny zvýšenie sérového kreatinínu nie vždy zodpovedalo zníženiu dávky alebo prerušeniu dávky. V niektorých prípadoch bola po znížení dávky pozorovaná iba stabilizácia hodnôt sérového kreatinínu.

Monitorovanie kreatinínu v sére a CrCl¹

Pred začatím liečby sa odporúča opakovane vyšetriť kreatinín v sére. **Sérový kreatinín, CrCl** (napr. stanovený vzorcom podľa Cockcrofta-Gaulta u dospelých a podľa Schwartza u detí) a/alebo hodnoty plazmatického cystatínu C **je potrebné monitorovať pred liečbou, týždenne počas prvého mesiaca po začatí alebo zmene liečby Exferanou a potom raz mesačne.**

Metódy stanovenia CrCl¹

Na upresnenie uvádzame krátky prehľad metód na stanovenie CrCl u dospelých a detí pri predpisovaní Exferany.

Dospelí

Po zvolení metódy nezamieňajte vzorce.

Vzorec Cockcrofta-Gaulta²

Vzorec Cockcrofta-Gaulta odhaduje CrCl z hodnôt kreatinínu a hmotnosti pacienta.

Vzorec uvádza CrCl v ml/min.

$$\text{Klírens kreatinínu} = \frac{(140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť (kg)}}{72^a \times \text{kreatinín v sére (mg/100 ml)}}$$

U žien sa klírens kreatinínu násobí 0,85.

Rovnica CKD-EPI^{3,4}

V bežnej praxi a z pohľadu verejného zdravotníctva sa v severnej Amerike, Európe a Austrálii uprednostňuje používanie rovnice CKD-EPI a všade sa používa na porovnanie nových rovníc.

Glomerulárna filtrácia (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Vek}} \times 1,018$ [u žien] $\times 1,159$ [u černochovo], kde Scr je kreatinín v sére, κ je 0,7 pre ženy a 0,9 pre mužov, α je -0,329 pre ženy a -0,411 pre mužov, min označuje minimum Scr/ κ alebo 1 a max označuje maximum Scr/ κ alebo 1.

Deti

Schwartzov vzorec⁵

$$\text{Klírens kreatinínu (ml/min)} = \frac{\text{konštanta}^b \times \text{výška (cm)}}{\text{kreatinín v sére (mg/dl)}}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^a Ak sa sérový kreatinín uvádza v mmol/l namiesto v mg/dl, konštanta má byť 815 namiesto 72.

^b U detí a dospelých dievčat je konštanta 0,55 alebo 0,70 u dospelých chlapcov.

Monitorovanie obličiek a postup

Znížte dávku o 7 mg/kg/deň, ak sa zvýši sérový kreatinín

- Dospelí: >33 % nad východiskovú hodnotu a CrCl <LLN (90 ml/min) na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách
- Deti: buď > ULN podľa veku, alebo CrCl klesne na <LLN (<90 ml/min) na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách a nemožno to pripísať iným príčinám

Dospelí a deti: Prerušte liečbu po znížení dávky, ak

- Kreatinín v sére zostáva >33 % nad východiskovou hodnotou a/alebo
- CrCl <LLN (<90 ml/min)

Monitorujte renálne tubulárne funkcie obličiek v prípade, že je prítomná

- Proteinúria (vyšetrenie by sa malo vykonať pred liečbou a potom každý mesiac)
- Glykozúria u nediabetikov a nízke hladiny draslíka, fosforečnanu, horčíka alebo urátu v sére, fosfatúria, aminoacidúria (monitorovať podľa potreby)
- Zvážte zníženie dávky alebo jej prerušenie, ak sa vyskytnú abnormality
- Renálna tubulopatia bola hlásená najmä u detí a dospelých s beta-talasémiou liečenou deferasiroxom

Odošlite pacienta k nefrológovi a zvážte **biopsiu obličiek**

- Ak je sérový kreatinín výrazne zvýšený a ak sa zistila iná abnormalita (napr. proteinúria, príznaky Fanconiho syndrómu) napriek zníženiu dávky alebo prerušeniu liečby.

Pacienti s už existujúcim ochorením obličiek a pacienti, ktorí dostávajú lieky, ktoré znižujú funkciu obličiek, môžu byť vystavení väčšiemu riziku komplikácií. U pacientov, u ktorých sa objaví hnačka alebo vracanie je potrebné dôsledne udržiavať dostatočnú hydratáciu.

Pediatrickí pacienti s talasémiou môžu byť vystavení väčšiemu riziku renálnej tubulopatie (najmä metabolickej acidóze).

Zvážte hyperamonemickú encefalopatiu a včasné meranie hladiny amoniaku, ak sa u pacientov počas liečby Exferanou, najmä u detí, objavia nevysvetliteľné zmeny mentálneho stavu.

Hepatálny bezpečnostný profil

Vyšetrenie funkcie pečene

U pacientov liečených deferasiroxom boli pozorované zvýšené hodnoty hepatálnych testov

- Postmarketingové prípady hepatálneho zlyhania, niekedy fatálne, boli hlásené u pacientov liečených deferasiroxom
- Väčšina hlásení hepatálneho zlyhania sa týkala pacientov s významnými ochoreniami vrátane už existujúcej cirhózy pečene
- Úlohu deferasiroxu ako prispievajúceho alebo priťažujúceho faktora však nemožno vylúčiť

Sledujte sérové transaminázy, bilirubín a alkalickú fosfatázu pred začatím liečby, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a potom každý mesiac

- Prerušte liečbu, ak sa zistí pretrvávajúce a progresívne zvyšovanie hladín sérových transamináz

Odporúčania pri poruchách funkcie pečene

Exferana sa neodporúča u pacientov s už existujúcim závažným poškodením pečene (Childova-Pughova trieda C)

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B)

- Dávka by sa mala výrazne znížiť a následne postupne zvyšovať po hranicu 50 % a Exferanu je potrebné u týchto pacientov používať opatrne
- Hepatálne funkcie je potrebné u všetkých pacientov monitorovať pred liečbou, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a potom každý mesiac

Farmakokinetika deferasiroxu nebola ovplyvnená až do 5-násobku hornej hranice normálnej hodnoty hladiny pečeňových transamináz.

Zvážte hyperamonemickú encefalopatiu a včasné meranie hladín amoniaku, ak

- sa u pacientov počas liečby deferasiroxom, najmä u detí, objavujú nevysvetliteľné zmeny mentálneho stavu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

tel.: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj spoločnosti Vipfarm Slovakia s.r.o, Čajakova 18, 811 05 Bratislava, e-mail: farmakovigilancia@vipfarm.sk, tel.: +421 2 32 10 14 80.

Odkazy: 1. Filmom obalené tablety Exferana (deferasirox): Súhrn charakteristických vlastností lieku EÚ. 2. Cockcroft DW, Gault MH. Nefrón. 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.