

Edukačný materiál RMP ver. 17.1

ŠÚKL schválil dňa: 2. 6. 2021

NP4 číslo: SK2106046826

Príručka pre lekárov – bezpečnostné informácie o liečbe deferasiroxom

Prílohou Exjade RMP EM ver. 17.1 je aktuálna plná verzia SPC lieku odovzdaná lekárovi proti podpisu alebo doporučenou poštou

RMP – Risk Management Plan (Plán riadenia rizík), EM – edukačný materiál,
ŠÚKL – Štátny ústav pre kontrolu liečiv

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Terapeutické indikácie¹

Chronické preťaženie železom pri polytransfúziách

Deferasirox je indikovaný 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 viac.

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

- u pediatrických pacientov s beta talasémiou major s preťažením železom spôsobeným častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) vo veku 2 až 5 rokov,
- u dospelých a pediatrických 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 dospelých a pediatrických pacientov s inými druhmi anémií vo veku 2 rokov a starších.

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií

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

Kontraindikácie¹

- Deferasirox je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Deferasirox je kontraindikovaný na používanie v kombinácii s liečbou inými chelátormi železa, pretože bezpečnosť takýchto kombinácií sa nestanovila.
- Deferasirox je kontraindikovaný u pacientov s odhadovaným CrCl < 60 ml/min. (Deferasirox nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek a je kontraindikovaný u pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu < 60 ml/min).

Začiatok liečby deferasiroxom

Pred začatím liečby

Vyšetrenia pred liečbou ¹	
Vyšetrenie	
SF	✓
LIC ^a	✓
Sérový kreatinín	2x
CrCl a/alebo cystatín C v sére	✓
Proteínúria	✓
ALT a AST	✓
Bilirubín	✓
Alkalická fosfatáza	✓
Vyšetrenie sluchu	✓
Vyšetrenie zraku	✓
Telesná hmotnosť, výška	✓
Sexuálny vývin (pediatrickí pacienti)	✓

ALT, alanín aminotransferáza; AST, aspartát aminotransferáza; CrCl, klírens kreatinínu; LIC, koncentrácia železa v pečeni; SF, sérový feritín.

^a Pre pacientov s talasémiou nezávislou na transfúzií (NTDT): Sledovať preťaženie železom pomocou LIC. Pre pacientov s NTDT, LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom a má sa používať vždy ak je dostupná. U všetkých pacientov je potrebné byť opatrný počas chelatej liečby a minimalizovať riziko nadmernej chelatacie.¹

Exjade filmom obalené tablety^{1,2}

Liekové sily:
90 mg,
180 mg, 360 mg
(oválne, modré
tablety)

Môžu sa užiť nalačno alebo s ľahkým jedlom

Tablety sa majú prehltnúť celé s a zapiť vodou. Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé tablety, môžu byť Exjade filmom obalené tablety rozdrvené a vsypané do mäkkého jedla (napr. jogurt alebo jablkové pyré)

Neobsahujú laktózu

 90 mg

 180 mg

 360 mg

Dávkovanie Exjade® filmom obalené tablety u pacientov s chronickým preťažením železom po transfúziách

- Odporúčaná počiatočná dávka: 14 mg/kg/deň telesnej hmotnosti.^{1,2}
- Dávky >28 mg/kg/deň sa neodporúčajú.¹
- Pravidelne monitorujte vašich pacientov.¹

Exjade (deferasirox) filmom obalené tablety počiatočná dávka a úprava dávky u pacientov s preťažením železa po transfúziách ¹			
ZAČNITE liečbu	ZVYŠUJTE DÁVKU ak je to potrebné na dosiahnutie SF ^a	ZNIŽUJTE DÁVKU aby sa zabránilo nadmernej chelatacii	PRERUŠTE Zvážte prerušenie liečby ak sa dosiahol cieľ
14 mg/kg telesnej hmotnosti na deň (odporúčaná počiatočná dávka) 20 U (~100 ml/kg) PRBCs 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 ak SF=500-1000 µg/l, alebo pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hodnotu SF	SF trvalo <500 µg/l
7 mg/kg telesnej hmotnosti na deň <7 ml/kg/mesiac PRBCs (~ <2 jednotky/mesiac pre dospelého)	Postupne zvyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/deň	_____	
21 mg/kg telesnej hmotnosti na deň >14 ml/kg/mesiac PRBCs (~ >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 hodnotu SF	
Pacienti už dobre kontrolovaní na liečbe deferoxamínom Ako počiatočná dávka Exjade filmom obalených tabliet by mohla byť zvažovaná dávka, 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 na deň 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 hodnotu SF	

PRBCs – balenie erytrocytového koncentrátu; SF, sérový feritín; U, jednotky.

^a Zvýšenie dávky by sa malo zväziť iba vtedy, ak pacient dobre toleruje liečbu.

Preťaženie železom po transfúziách u detí¹

- Odporúčaná dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami je rovnaké ako u dospelých pacientov.
- Odporúča sa každý mesiac stanoviť sérový feritín, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmernej chelatacie.
- U pediatrických pacientov sa pri výpočte dávky musí zohľadňovať zmena telesnej hmotnosti počas rastu.
- U detí vo veku 2 až 5 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami je expozícia nižšia ako u dospelých. U tejto vekovej skupiny preto môžu byť potrebné vyššie dávky, než aké sa vyžadujú u dospelých. Začiatková dávka však má byť rovnaká ako u dospelých a po nej má nasledovať individuálna titrácia.

Dávkovanie Exjade® filmom obalené tablety u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií (NTDT)

- Odporúčaná počiatočná dávka: 7 mg/kg/deň telesnej hmotnosti.¹
- Dávky >14 mg/kg/deň sa neodporúčajú.¹
- Pre pacientov s NTDT sa odporúča iba jeden liečebný cyklus s Exjade.¹
- Pravidelne monitorujte vašich pacientov.¹

Exjade (deferasirox) filmom obalené tablety počiatočná dávka a úprava dávky u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií ¹			
ZAČNITE liečbu ^a	ZVYŠUJTE DÁVKU ak je to potrebné na dosiahnutie SF ^{a,b}	ZNIŽUJTE DÁVKU aby sa zabránilo nadmernej chelatacii	UKONČITE liečbu ak sa dosiahol cieľ
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 hodnotu SF	Nie sú k dispozícii žiadne údaje o opätovnej liečbe pacientov, u ktorých sa znova naakumuluje železo po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v tele, a preto sa nemôže odporučiť opätovné liečenie
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 nad 14 mg/kg/deň sa pre pacientov s NTDT neodporúčajú. U pacientov, u ktorých LIC nebolo vyšetrené a SF je ≤2000 µg/l, dávka nemá prekročiť 7 mg/kg/deň.

^b Okrem toho, zvýšenie dávky sa môže zväziť, iba ak pacient liek dobre znáša.

Pediatrickí pacienti s NTDT¹

U pediatrických pacientov dávkovanie nemá byť vyššie ako 7 mg/kg/deň. LIC je potrebné monitorovať každé 3 mesiace keď SF je ≤ 800 µg/l, aby sa zabránilo nadmernému chelatačnému účinku.¹

UPOZORNENIE: Údaje o použití u detí s NTDT sú veľmi obmedzené. Z tohto dôvodu musí byť liečba deferasiroxom v detskej populácii dôsledne monitorovaná, aby sa zachytili nežiaduce účinky a sledovala sa záťaž železom v pediatrickej populácii. U pacientov s NTDT sa odporúča iba jeden liečebný cyklus. Navyše, pred podaním deferasiroxu u detí s výrazným preťažením železom v dôsledku NTDT, si lekár musí uvedomiť, že dôsledky dlhodobej expozície u týchto pacientov nie sú toho času známe.¹

Dôvody na prerušenie liečby deferasiroxom¹

Dôvod	Podmienky prerušenia alebo ukončenia liečby
SF	Trvalo <500 µg/l (u preťaženia železom po transfúziách) alebo <300 µg/l (u NTDT syndrómov)
Kreatinín v sére / klírens kreatinínu	Dospelí a deti: po znížení dávky zostáva >33% nad počiatočnú hodnotu a/alebo CrCl <LLN (90 ml/min)—tiež odošlite pacienta k nefrológovi a zväzte biopsiu
Proteinúria	Pretrvávajúca abnormalita—tiež odošlite pacienta k nefrológovi a zväzte biopsiu
Tubulárne markery	Abnormality na úrovni tubulárnych markerov a/alebo ak je to klinicky indikované - tiež odošlite pacienta k nefrológovi a zväzte biopsiu (zväzte aj zníženie dávky)
Sérové transaminázy (ALT a AST)	Pretrvávajúce a progresívne zvýšenie hepatálnych enzýmov
Metabolická acidóza	Rozvoj metabolickej acidózy
SJS, TEN, DRESS alebo akékoľvek iné SCAR	Podозrenie na závažnú kožnú nežiaducu reakciu (SCAR): ukončite liečbu okamžite a znovu nenasadzujte
Reakcie z precitlivosti (napr. anafylaxia, angioedém)	Objavenie sa reakcie: ukončite a začnite primeranou liečbou. U pacientov s hypersenzitivitou nenasadzujte znovu liečbu pre riziko anafylaxie
Zrak a sluch	Poruchy počas liečby (tiež zväzte zníženie dávky)
Nevysvetliteľná cytopénia	Rozvoj nevysvetliteľnej cytopénie

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

Odporúčania pre monitoring pacientov pred liečbou a počas liečby deferasiroxom¹

	Počiatočné vyšetrenie	Prvý mesiac po začatí liečby deferasiroxom alebo po zmene dávky	Mesačne	Každé 3 mesiace	Ročne
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (iba u pediatrických pacientov ak SF ≤ 800 µg/l)	
Kreatinín v sére	2x	Týždenne Týždenné kontroly majú byť robené v prvom mesiaci po zmene dávky	✓		
Klírens kreatinínu a/alebo cystatín C v plazme	✓	Týždenne (Týždenné kontroly majú byť robené v prvom mesiaci po zmene dávky)	✓		
Proteinúria	✓		✓		
Sérové transaminázy, bilirubín, alkalická fosfatáza	✓	Každé dva týždne	✓		
Telesná hmotnosť, výška	✓				✓
Vyšetrenie sluchu/zraku (vrátane fundoskopie)	✓				✓
Sexuálny vývoj (u pediatrických pacientov)	✓				✓

^aPre pacientov s talasemiou nezávislou na transfúzií (NTDT): Sledovať preťaženie železom pomocou LIC. Pre pacientov s NTDT, LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom a má sa používať vždy ak je dostupná. U všetkých pacientov je potrebné byť opatrný počas chelačnej liečby a minimalizovať riziko nadmernej chelatacie.

Výsledky sérového kreatinínu, CrCL, plazmatického cystatínu C, proteínúrie, SF, pečenevých transamináz, bilirubínu a alkalického fosfatázy je potrebné zaznamenávať a pravidelne hodnotiť ich vývoj. Výsledky všetkých testov treba zaznamenávať do karty pacienta spolu s východiskovými hladinami pred liečbou.

Obličkový bezpečnostný profil

Zistenia z klinických skúšaní

Ukazovatele hodnotené v klinických štúdiách¹

Do klinických štúdií s deferasiroxom boli zaradení iba pacienti s normálnymi hodnotami sérového kreatinínu vzhľadom na vek a pohlavie. Individuálna východisková hodnota sérového kreatinínu bola vypočítaná ako priemer dvoch (a pre niektorých pacientov troch) hodnôt sérového kreatinínu pred liečbou. Priemerný koeficient odchýlky týchto dvoch alebo troch meraní u pacienta bol približne 10 %.¹ Toto je dôvod, prečo sa odporúča opakovať vyšetrenia sérového kreatinínu pred začatím liečby deferasiroxom. 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 % vo ≥2 po sebe nasledujúcich prípadoch, niekedy nad hornú hranicu normy. Súviselo to s dávkou. Asi u 2 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 skutočnosti v niektorých prípadoch bola pozorovaná iba stabilizácia hodnôt sérového kreatinínu po znížení dávky.

Monitorovanie kreatinínu v sére a CrCl¹

Pred začatím liečby sa odporúča opakovane vyšetriť kreatinín v sére.

Sérový kreatinín, CrCl (stanovený vzorcom podľa Cockcroft-Gaulta alebo vzorcom Modification of Diet in Renal Disease u dospelých a vzorcom podľa Schwartzu u detí) a/alebo hodnoty plazmatického cystatínu C **je potrebné monitorovať pred liečbou, týždenne v prvom mesiaci po začatí alebo zmene liečby deferasiroxom a potom raz mesačne.**

Metódy stanovenia CrCl

Na upresnenie uvádzame krátky prehľad metód na stanovenie CrCl u dospelých a detí pri predpisovaní deferasiroxu.¹

Dospelí

Akonáhle bola metóda zvolená nezamieňajte vzorce.

Vzorec Cockcrofta a Gaulta³

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

Vzorec udáva CrCl v ml/min.

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

U žien sa klírens kreatinínu násobí 0,85.

Rovnica CKD-EPI^{4,5}

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], pričom 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 znamená minimum Scr/ κ alebo 1, a max znamená maximum Scr/ κ alebo 1.

Deti

Schwartzov vzorec⁶

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

SCr sa má merať Jaffeho metódou

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^a Ak je kreatinín v sére udávaný v mmol/l miesto mg/dl konštanta má byť 815 namiesto 72.

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

Obličkový bezpečnostný profil (pokračovanie)

Monitorovanie obličiek a postup^{1,2}

Exjade® (deferasirox) filmom obalené tablety: Znížte dávku o 7 mg/kg/deň, ak

- Dospelí: sérový kreatinín je >33% nad východiskovú hodnotu a CrCl <LLN (90 ml/min) na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách a nemožno ich pripísať iným príčinám.
- Deti: sérový kreatinín buď vyšší než veku zodpovedajúce ULN a/alebo CrCl klesne na <LLN (<90 ml/min) na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách a nemožno ich pripísať iným príčinám.

Prerušte liečbu po znížení dávky, ak

- kreatinín v sére zostáva >33% nad východiskovú hodnotu a/alebo,
- CrCl <LLN (<90 ml/min).

Monitorujte renálne tubulárne funkcie obličiek **v prípade, že je prítomná**

- Proteinúria (test sa má vykonať pred liečbou a potom každý mesiac).
- Glykozúria u nediabetikov a nízke hladiny draslíka, fosforečnanu, horčíka alebo urátu v sére, fosfatúriu, aminoacidúriu (monitorujte podľa potreby).
- Zvážte zníženie dávky alebo prerušenie liečby, ak sa objavia abnormality.
- Renálna tubulopatia bola hlásená hlavne u detí a dospievajúcich s β -talasémiou liečených deferasiroxom.

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

- Ak je kreatinín v sére výrazne zvýšený a ak sa zistili iné abnormality (napr. proteinúria, príznaky Fanconiho syndrómu) napriek zníženiu dávky alebo prerušeniu liečby.

Vyššie riziko komplikácií môže byť u pacientov s už existujúcimi renálnymi poruchami a u pacientov, ktorí dostávajú lieky, ktoré negatívne ovplyvňujú obličkové funkcie. U pacientov, u ktorých sa objavila hnačka a vracanie je potrebné dôsledne udržiavať dostatočnú hydratáciu.

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

Zvážte hyperamonemickú encefalopatiu a skoré meranie hladín amoniaku, ak sa

- U pacientov počas liečby deferasiroxom, najmä u detí, objavia nevysvetliteľné zmeny mentálneho stavu.

Hepatálny bezpečnostný profil

Vyšetrenie funkcie pečene¹

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 zhoršujúceho faktora nemožno vylúčiť.

Sledujte sérové transaminázy, bilirubín a alkalickú fosfatázu pred začiatkom liečby, každé 2 týždne v prvom mesiaci a potom každý mesiac.

- Prerušte liečbu v prípade pretrvávajúceho a progresívneho zvýšenia hladín transamináz v sére.

Odporúčania pri poruchách funkcie pečene¹

Deferasirox sa neodporúča podávať pacientom s existujúcim závažným poškodením pečene (Child-Pugh trieda C).

Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda B).

- Dávku je potrebné významne znížiť s následným postupným zvyšovaním po hranicu 50% a deferasirox je potrebné u týchto pacientov používať opatrne.
- Hepatálne funkcie u všetkých pacientov je potrebné sledovať pred liečbou, každé 2 týždne v prvom mesiaci a potom každý mesiac.

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

Zvážte hyperamonemickú encefalopatiu a skoré meranie hladín amoniaku, ak

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



Tento liek podlieha ďalšiemu sledovaniu.

To umožní rýchlu identifikáciu nových informácií o bezpečnosti. Lekári boli vyzvaní, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie cez národný systém hlásenia NÚ.

Hlásenie nežiaducich účinkov:

Nežiaduce účinky môžete hlásiť aj priamo na
Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie,
Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26
Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduuce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti
Bezpečnosť liekov/Hlásenia o nežiadúcich účinkoch
Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>
Hlásením nežiaducich účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti
tohto lieku.

Poznámka:

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.
Pred predpísaním lieku si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Literatúra: 1. EXJADE® dispersible tablets [EU Summary of Product Characteristics]. Novartis; November 2017. 2. EXJADE® film coated tablets and sprinkle granules [Prescribing Information]. Novartis; July 2019. 3. Cockcroft DW, Gault MH. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. 4. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785-795. 5. 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. 6. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571-590.

Edukačný materiál RMP ver. 17.1

ŠÚKL schválil dňa: 2. 6. 2021

NP4 číslo: SK2106046826

RMP – Risk Management Plan (Plán riadenia rizík),
ŠÚKL – Štátny ústav pre kontrolu liečiv



SK2106046826