

Edukačný materiál RMP ver.16.2

ŠÚKL schválil dňa: 11. 6. 2020

NP4 číslo: SK2006836363

Príručka pre lekárov – bezpečnostné informácie o liečbe deferasiroxom

Prílohou Exjade RMP EM ver. 16.2 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 zapíť 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

- Odporúčané 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	Podозnenie na závažnú kožnú nežiaducu reakciu (SCAR): ukončite liečbu okamžite a znovu nenasadzujte
Reakcie z precitlivosti (napr. anafylaxia, angioedém)	Objavenie sa reakcie: ukončite a začnite primeranú liečbu. 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 chelatácie.

Výsledky sérového kreatinínu, CrCL, plazmatického cystatínu C, proteínúrie, SF, pečenevých transamináz, bilirubínu a alkalické 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 Fanconioho 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 pečeneových 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 prostredníctvom webového formulára, osobne, poštou alebo telefonicky priamo aj 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: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

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.16.2

ŠÚKL schválil dňa: 11. 6. 2020

NP4 číslo: SK2006836363

RMP – Risk Management Plan (Plán riadenia rizík),

ŠÚKL – Štátny ústav pre kontrolu liečiv