

Edukativni program za lijek MIRCERA®
(metoksi polietilenglikol-epoetin beta)

Vodič za ljekare

Dijagnostifikovanje i prijavljivanje neželjenih reakcija na lijek povezanih sa primjenom lijeka MIRCERA®

Izolovana eritrocitna aplazija izazvana anti-eritropoetinskim
tijelima, povezana sa primjenom lijeka za stimulaciju
eritropoeze

Sadržaj

1. MIRCERA i izolovana eritrocitna aplazija izazvana anti-eritropoetinskim antitijelima
2. Koji je cilj ovog edukativnog programa?
3. Gubitak efikasnosti liječenja lijekovima za stimulaciju eritropoeze
 - 3.1 Šta trebam da učinim ako lijek za stimulaciju eritropoeze izgubi efikasnost nakon što se već pokazao efikasnim kod pacijenata?
 - 3.2 Koji su najčešći uzroci?
4. Šta se događa kod izolovane eritrocitne aplazije izazvane anti-eritropoetinskim antitijelima?
 - 4.1 Nalazi analiza krvi i ispitivanja koštane srži
 - 4.2 Vrijeme nastupa
 - 4.3 Prekid liječenja lijekovima za stimulaciju eritropoeze
5. Dijagnoza izolovane eritrocitne aplazije
 - 5.1 Pad nivoa hemoglobina
 - 5.2 Određivanje antitijela
 - 5.3 Ispitivanje koštane srži
6. Praćenje nakon dijagnoze izolovane eritrocitne aplazije
7. Prijavljivanje neželjenih reakcija na lijek
8. Upitnik
9. Kako do više informacija
Dodatne informacije

1. MIRCERA i izolovana eritrocitna aplazija izazvana anti-eritropoetinskim antitijelima

MIRCERA je lijek za stimulaciju eritropoeze (LSE).

Vrlo rijetka neželjena reakcija kod primjene lijekova za stimulaciju eritropoeze je “izolovana eritrocitna aplazija izazvana anti-eritropoetinskim antitijelima” (engl. *antierythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia*, AEAB-mediated PRCA) .

Ta je neželjena reakcija važan identifikovani rizik u sklopu Evropskog plana upravljanja rizikom za lijek MIRCERA.

2. Koji je cilj ovog edukativnog programa?

Cilj ove brošure i edukativnog programa je sljedeći:

- poboljšati rano prepoznavanje i znanje o izolovanoj eritrocitnoj aplaziji izazvanoj anti-eritropoetinskim antitijelima i povezanoj sa primjenom lijekova za stimulaciju eritropoeze
- podstaći ljekare da prijavljuju neželjene reakcije na lijek MIRCERA, naročito izolovanu eritrocitnu aplaziju izazvanu anti-eritropoetinskim antitijelima
- pridonijeti razumijevanju važnosti prikupljanja detaljnih podataka o izolovanoj eritrocitnoj aplaziji izazvanoj anti-eritropoetinskim antitijelima putem upitnika koji ispunjava ljekar
- obavijestiti ljekare o tome da Roche nudi besplatno određivanje antitijela nakon primanja prijave o sumnji na izolovanu eritrocitnu aplaziju izazvanu anti-eritropoetinskim antitijelima. To uključuje i slučajeve gubitka efikasnosti lijeka MIRCERA zbog nepoznatog uzroka.

Za sve pojedinosti o ovoj temi pročitajte informacije o lijeku MIRCERA namijenjene ljekarima (Sažetak karakteristika lijeka). Obratite posebnu pažnju na dio:

- “Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi”, u kojem se navode važne činjenice o lijekovima za stimulaciju eritropoeze/lijeku MIRCERA i izolovanoj eritrocitnoj aplaziji izazvanoj anti-eritropoetinskim antitijelima.

3. Gubitak efikasnosti liječenja lijekovima za stimulaciju eritropoeze

3.1 Šta trebam da učinim ako lijek za stimulaciju eritropoeze izgubi efikasnost nakon što se već pokazao efikasnim kod pacijenata?

Istražite glavne moguće uzroke:

- hemolizu
- neuhranjenost
- nedostatak gvožđa
- aluminijsku toksičnost
- hroničan gubitak krvi
- neadekvatna dijaliza
- zapaljenske poremećaje
- multipli mijelom, mijelofibrozu
- druge maligne bolesti
- hiperparatireoidizam / fibrozni osteitis
- nedostatak vitamina – npr. Folne kiseline ili vitamina B₁₂
- hemoglobinopatije – npr. alfa- i beta-talasemije ili anemije srpastih ćelija
- neželjena dejstva istovremeno primjenjenih lijekova – npr. citotoksičnih i imunosupresivnih lijekova te inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima.

Ako se ne dijagnostifikuje ni jedno od navedenih stanja, potrebno je detaljno istražiti anemiju (vidjeti dio 5).

3.2 Koji su najčešći uzroci?

Najčešći uzroci stečene izolovane eritrocitne aplazije su:

- limfoproliferativni poremećaji
- infekcije – npr. infekcije parvovirusom B19
- sistemska autoimuna bolest – npr. sistemskog lupusa, reumatoidnog artritisa
- lijekovi – npr. azatioprina, izoniazida, fenitoina
- timom – u približno 5% slučajeva
- idiopatski uzroci – u približno 50% slučajeva

4. Šta se događa kod izolovane eritrocitne aplazije izazvane anti-eritropoetinskim antitijelima?

Epoetin omogućava potpuno sazrijevanje eritroidnih prekursorskih ćelija i na taj način liječi anemiju koja je posljedica hronične bubrežne bolesti. Izolovana eritrocitna aplazija izazvana anti-eritropoetinskim antitijelima je stečena imunološka bolest kod koje specifična neutrališuća anti-eritropoetinska antitijela inhibiraju eritropoezu.

4.1 Nalazi analiza krvi i ispitivanja koštane srži

Trenutno važeći dijagnostički kriterijumi za izolovanu eritrocitnu aplaziju su:

- pad nivoa hemoglobina od približno 0,1 g/dl na dan
- broj retikulocita manji od 10 ili $20 \times 10^9/l$
- nema većih promjena u broju leukocita, broju trombocita ni u diferencijalnoj krvnoj slici
- normalna celularnost koštane srži, manje od 1% eritroblasta (povremeno do 5% proeritroblasta ili bazofilnih eritroblasta), normalne mijeloidne ćelije i megakariociti

4.2 Vrijeme nastupa

Najkraći prijavljeni period od početka liječenja do nastupa izolovane eritrocitne aplazije iznosio je 2 mjeseca, a najduže 90 mjeseci.

4.3 Prekid liječenja lijekovima za stimulaciju eritropoeze

Postoji konsenzus da treba prekinuti liječenje lijekovima za stimulaciju eritropoeze kod svakog pacijenta kod kojeg se potvrdi izolovana eritrocitna aplazija izazvana anti-eritropoetinskim antitijelima. Potrebno je:

- utvrditi eventualnu prisutnost anti-eritropoetinskih antitijela
- sprovesti ispitivanje koštane srži

Pacijenti se ne smiju prebaciti na liječenje nekim drugim rekombinantnim lijekom za stimulaciju eritropoeze zbog unakrsnog dejstva antitijela sa endogenim i svim rekombinantnim molekulama lijekova za stimulaciju eritropoeze.

5. Dijagnoza izolovane eritrocitne aplazije

5.1 Pad nivoa hemoglobina

Evropske smjernice za dobru praksu navode da kod pacijenta liječenog lijekom za stimulaciju eritropoeze treba odmah posumnjati na izolovanu eritrocitnu aplaziju:

- ako dođe do iznenadnog naglog pada koncentracije hemoglobina od približno 0,5 – 1 g/dl nedjeljno uprkos liječenju lijekom za stimulaciju eritropoeze
- ako je za održavanje nivoa hemoglobina potrebna transfuzija 1-2 jedinice eritrocita nedjeljno

U tim slučajevima treba provjeriti kompletnu krvnu sliku, uključujući krvni razmaz i broj retikulocita. Broj retikulocita manji od 10 ili $20 \times 10^9/l$ je snažan pokazatelj izolovane eritrocitne aplazije.

5.2 Određivanje antitijela

Na zahtjev ljekara, Roche će ponuditi testiranje ili kontrolno testiranje uzoraka seruma u referentnoj laboratoriji. Testiranje je besplatno u slučaju suspektne ili potvrđene izolovane eritrocitne aplazije izazvane anti-eritropoetinskim antitijelima ili neobjašnjivog gubitka efikasnosti lijeka (što je dokumentovano u prijavi neželjene reakcije i upitniku).

Uputstvo za uzimanje uzoraka bit će poslano ljekaru; za pojedinosti vidjeti dio 9. "Kako do više informacija".

5.3 Ispitivanje koštane srži

Nagli i trajan pad broja retikulocita trebao bi podstaći ljekara na ispitivanje koštane srži.

Izolovanu eritrocitnu aplaziju obilježavaju:

- normalan broj ćelija
- < 1% eritroblasta
- ponekad udio eritroblasta do najviše 5%, uz znakove zaustavljanja sazrijevanja eritroidnih prekursora
- normalne mijeloidne i megakariocitne linije

Nalazi ispitivanja koštane srži pomažu da se razlikuje izolovana eritrocitna aplazija od aplastične anemije i mijelodisplastičnog sindroma. Ako nije moguće da se ispita koštana srž, može se postaviti dijagnoza sumnje na izolovanu eritrocitnu aplaziju, ali će nivo pouzdanosti dijagnoze možda biti niža.

6. Praćenje nakon dijagnoze izolovane eritrocitne aplazije

Tokom praćenja treba redovno kontrolisati broj retikulocita. To je najbolji laboratorijski pokazatelj stvaranja crvenih krvnih ćelija. Broj retikulocita govori o aktivnosti koštane srži s obzirom na dnevnu proizvodnju eritrocita. Padu hemoglobina prethodit će promjena u količini proizvedenih eritrocita. Nepromijenjen broj retikulocita ukazuje na to da je liječenje efikasno.

Potrebno je istražiti svaki pad broja retikulocita. Apsolutni broj retikulocita manji od 10 ili $20 \times 10^9/l$ predlaže se kao jedan od dijagnostičkih kriterijuma za izolovanu eritrocitnu aplaziju izazvanu anti-eritropoetinskim antitijelima.

7. Prijavljivanje neželjenih reakcija

Moramo da znamo što je više moguće o prijavama sumnje na izolovanu eritrocitnu aplaziju izazvanu anti-eritropoetinskim antitijelima koja bi mogla biti povezana sa liječenjem lijekom MIRCERA.

Trebate da razmotrite prijavu neželjene reakcije u sljedećim slučajevima:

- u slučaju prijava potvrđene izolovane eritrocitne aplazije izazvane anti-eritropoetinskim antitijelima – poput pozitivnog nalaza anti-eritropoetinskih antitijela ili nalaza ispitivanja koštane srži koji ukazuju na izolovanu eritrocitnu aplaziju
- u slučaju sumnje na izolovanu eritrocitnu aplaziju izazvanu anti-eritropoetinskim antitijelima za čiju dijagnozu nema dovoljno dokaza ili oni ne dopuštaju konačan zaključak. To uključuje i praćenje ažuriranih rezultata ispitivanja i ažuriranih rezultata kontinuiranog nadzora tih pacijenata.
- u slučaju prijava **neobjašnjivog** gubitka efikasnosti, naročito:
 - nakon što se isključe drugi mogući uzroci izolovane eritrocitne aplazije (vidjeti dio 3)
 - ako je pacijent prethodno imao stabilnu koncentraciju hemoglobina nakon što je uspostavljena doza lijeka MIRCERA (tj. ne tokom titracije). Gubitak efikasnosti se može, na primjer, manifestovati nalazom “refraktorne anemije”, velikim povećanjem već uspostavljene doze lijeka MIRCERA ili smanjenim efektom lijeka.

Slučajeve sumnje na izolovanu eritrocitnu aplaziju izazvanu anti-eritropoetinskim antitijelima ili slučajeve neobjašnjivog gubitka terapijske efikasnosti treba istražiti utvrđivanjem anti-eritropoetinskih antitijela i hematoloških parametara.

8. Upitnik

Nakon primanja prijave neželjene reakcije koja ukazuje na izolovanu eritrocitnu aplaziju izazvanu anti-eritropoetinskim antitijelima ili gubitak efikasnosti, Roche će ljekaru koji je prijavio, poslati upitnik.

Naziv upitnika:

“Ljekovi za stimulaciju eritropoeze – upitnik o neželjenoj reakciji izolovane eritrocitne aplazije izazvane anti-eritropoetinskim antitijelima, nedovoljnog odgovora na liječenje lijekom za stimulaciju eritropoeze, refraktorne anemije na liječenje lijekom za stimulaciju eritropoeze i neobjašnjivog gubitka efikasnosti liječenja lijekom za stimulaciju eritropoeze”

Upitnik će se ažurirati već primljenim podacima.

Ako bude potrebno, tim prikupljenim podacima će se podržati značajne promjene, na primjer putem izmjene podataka u Sažetku karakteristika lijeka.

Upitnikom će se, između ostaloga, prikupljati podaci o:

- rezultatima dijagnostičkih analiza u svrhu potvrde dijagnoze ili kliničke sumnje
- značajnim propratnim bolestima ili istovremeno primjenjenim lijekovima
- drugim okolnostima koje bi mogle da objasne iznenadan pad nivoa hemoglobina
- izloženost različitim epoetinima s obzirom na nastup prvih znakova/simptoma koji su ukazivali na izolovanu eritrocitnu aplaziju izazvanu anti-eritropoetinskim antitijelima

Ovaj upitnik namijenjen je samo za slučajeve u kojima se MIRCERA primjenjuje izvan kliničkih ispitivanja. U kliničkim ispitivanjima će se u sklopu protokola ispitivanja dati smjernice o tome kako pratiti prijavu moguće eritrocitne aplazije izazvane anti-eritropoetinskim antitijelima ili gubitka efikasnosti.

9. Kako do više informacija

Za više informacija o prijavljivanju neželjenih reakcija, uključujući informacije o Upitniku obratite se:

Hoffmann- La Roche Ltd.

Dio stranog društva Podgorica

Svetlane Kane Radević br. 3

81 000 Podgorica, Crna Gora

Fax: +382 20 241 873

e-mail: montenegro.drugsafety@roche.com

**Za više informacija o uzimanju i slanju uzoraka za određivanje
antitijela obratite se:**

Hoffmann- La Roche Ltd.

Dio stranog društva Podgorica

Svetlane Kane Radević br. 3

81 000 Podgorica, Crna Gora

Fax: +382 20 241 873

e-mail: montenegro.drugsafety@roche.com

Za više informacija i literaturu o lijeku MIRCERA obratite se:

Hoffmann- La Roche Ltd.

Dio stranog društva Podgorica

Svetlane Kane Radević br. 3

81 000 Podgorica, Crna Gora

Fax: +382 20 241 873

e-mail: montenegro.drugsafety@roche.com

Dodatne informacije

Potreba i klinička važnost prijavljivanja neželjenih reakcija na lijek

Cilj farmakovigilance je otkrivanje, procjena i sprečavanje neželjenih reakcija. Potreban je kritičan broj prijava kako bi se uočio signal. Što veći broj ljekara da svoj doprinos spontanom prijavljivanjem neželjenih reakcija, povećava se i ubrzava otkrivanje rijetkih neželjenih dejstava [Meyboom 1999]. Prema Walleru i Evansu [2003] spontano prijavljivanje neželjenih reakcija može se definisati kao prikupljanje pojedinačnih prijava kliničke sumnje na neželjenu reakciju lijeka, čiji je glavni cilj otkriti moguće nepoznate i ozbiljne toksične efekte lijeka. Osnovna uloga spontanih prijava nakon stavljanja lijeka u promet je uočavanje signala za neželjena dejstva tipa 'A' (farmakološki efekti lijeka povezani sa dozom) i tipa 'B' (npr. alergijske ili idiosinkratske reakcije, izolovana eritrocitna aplazija izazvana anti-eritropoetinskim antitijelima) [Meyboom 1999].

Prijavljivanje neželjenih reakcija novog lijeka na tržištu ne podrazumijeva samo identifikaciju i kvantifikaciju broja neočekivanih neželjenih reakcija nego i identifikaciju podgrupa pacijenata koji su izloženi posebnom riziku, npr. riziku povezanom sa popratnim bolestima, sa uzrastom, polom i dozom. Nakon stavljanja lijeka u promet i dalje se kontinuirano prati bezbjednost primjene, kako bi se osiguralo da odnos koristi i rizika primjene lijeka ostane prihvatljiv te kako bi se zdravstvenim radnicima prenijele odgovarajuće informacije [Talbot 2004]. Spontano prijavljivanje neželjenih reakcija smatra se najvažnijim uporištem farmakovigilance [Waller 2003].

Važne činjenice o izolovanoj eritrocitnoj aplaziji izazvanoj anti-eritropoetinskim antitijelima i o lijekovima za stimulaciju eritropoeze

Sve egzogene bjelančevine mogu biti imunogene. Kod terapijskih bjelančevina prijavljena učestalost stvaranja antitijela značajno se razlikuje zavisno od, na primjer, genetske podloge pacijenta, vrste bolesti, vrste bjelančevine, putu primjene lijeka, učestalosti doziranja i trajanju liječenja. Osim toga, tokom proizvodnje, rukovanja i skladištenja može doći do kontaminacije ili promjene trodimenzionalne strukture bjelančevine oksidacijom ili stvaranjem agregata [Schellekens 2002].

U prvih 10 godina liječenja epoetinom (1988.–1998.) objavljena su tri izvještaja o izolovanoj eritrocitnoj aplaziji izazvanoj anti-eritropoetinskim antitijelima [Bergrem 1993, Peces 1996, Prabhakar 1997], koja su se odnosila na nekoliko milijona liječenih pacijenata. Nakon 1998. godine iznenada je naglo porastao broj prijava izolovane eritrocitne aplazije izazvane anti-eritropoetinskim antitijelima kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću. Većina tih slučajeva prijavljena je kod pacijenata

liječenih subkutano primjenjenim epoetinom alfa u formulaciji bez humanog serumskog albumina na tržištima izvan SAD-a (Eprex), a najviše je prijava zabilježeno 2001. i 2002. godine [Rossert 2004].

Pristupi testiranju

Tokom programa razvoja lijeka MIRCERA korištena su dva testa koja će se primjenjivati i za ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet. Prvi test je "bridging" ELISA test, koji je metoda za kvantitativno određivanje anti-eritropoetinskih antitijela i antitijela na metoksi polietilenglikol-epoetin beta (anti-MIRCERA antitijela). Drugi test je test neutralizacije antitijela, koji je funkcionalni test zasnovan na upotrebi standardnog *in vitro* testa za detekciju aktivnosti eritropoetina ili metoksi polietilenglikol-epoetina beta. Ovaj test mjeri proliferaciju ćelijske linije koja izražava eritropoetinske receptore, stimulisanu eritropoetinom ili metoksi polietilenglikol-epoetinom beta u prisutnosti i odsutnosti seruma pacijenta. Prisutnost antitijela koja neutrališu eritropoetin ili metoksi polietilenglikol-epoetin beta smanjuje ili koči proliferaciju ćelija. Ovaj test se može primjeniti i na uzorke kod kojih se titar antitijela određen ELISA testom ne podudara sa kliničkom dijagnozom. Budući da ELISA metoda za određivanje antitijela ima nekoliko puta veću osjetljivost od testa neutralizacije antitijela, ne očekuje se da će ovaj test pružiti dodatne klinički značajne podatke kod uzoraka sa niskim titrom antitijela ili potvrđenom izolovanom eritrocitnom aplazijom.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

Sve neželjene reakcije kao i sumnju na neispravnost na kavlitet lijeka potrebno je prijaviti:

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS)

Odsjek za farmakovigilancu

Bulevar Ivana Crnojevića 64A

81000 Podgorica, Crna Gora

Fax: +382 20 310 280

Website: www.calims.me

e-mail: nezeljenadejstva@calims.me

Literatura

Priložen je sažeti prikaz publikacija grupiranih prema praktičnim i osnovnim smjernicama za procjenu pacijenta odnosno detaljnim aspektima teme koju obrađuju, kako je ukratko naznačeno u sažetku svake publikacije.

Praktične i osnovne smjernice za procjenu pacijenta

- Revidirane Evropske smjernice za dobru praksu u liječenju anemije (dio I. Procjena anemije) [*Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section I. Anaemia evaluation)*] Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii2-ii5.
 - koje pacijente treba procjeniti i kada treba započeti sa obradom
 - analize za pravilnu obradu anemije u hroničnoj bubrežnoj bolesti
 - dijagnoza bubrežne anemije
- Revidirane Evropske smjernice za dobru praksu u liječenju anemije (dio IV. Izostanak odgovora na liječenje) [*Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section IV. Failure to respond to treatment)*] Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii32-ii36.
 - nemogućnost postizanja ili održavanja ciljnog nivoa hemoglobina
 - kriterijumi za sumnju na izolovanu eritrocitnu aplaziju izazvanu anti-eritropoetinskim antitijelima
 - kriterijumi za potvrdu dijagnoze izolovane eritrocitne aplazije crvene loze izazvane anti-eritropoetinskim antitijelima
- Casadevall N., Cournoyer D. et al. Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. Eur J Haematol 2004; 73:389-396.
 - preporuke za dijagnostički pristup, uključujući raspravu o mogućim analizama

Za dalje čitanje / ovi su članci dostupni na zahtjev

- Bennett CL., Luminari S. et al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. N. Engl. J. Med., September 30, 2004; 351(14): 1403-1408.
 - opis prikupljanja prijave izolirane eritrocitne aplazije izazvane anti-eritropoetinskim antitijelima širom svijeta, u kojem se ističe potreba za spontanom prijavljivanjem od strane ljekara kako bi se mogla dokumentovati promjena učestalosti pojavljivanja
- Bennett CL., Cournoyer D. et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. Blood. 2005;106:3343-3347.
 - informacije o liječenju i dugotrajnom praćenju 191 pacijenta sa izolovanom eritrocitnom aplazijom izazvanom anti-eritropoetinskim antitijelima

- Casadevall N., Nataf J. et al. Pure Red-Cell Aplasia and Antierythropoietin Antibodies in Patients Treated with Recombinant Erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346(7): 469-475.
 - kliničke karakteristike 13 pacijenata sa izolovanom eritrocitnom aplazijom izazvanom anti-eritropoetinskim antitijelima
- Eckardt K-U., Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-869.
 - dijagnoza i uzroci izolovane eritrocitne aplazije izazvane anti-eritropoetinskim antitijelima
- Rossert J., Casadevall N. et al. Anti-Erythropoietin Antibodies and Pure Red Cell Aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 398-406.
 - dijagnoza, testovi, epidemiologija, faktori rizika
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (Suppl 6):vi3-9.
 - posljedice stvaranja antitijela
- Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects. *Clin Ther* 2002; 24:1720-1740.
 - efekti antitijela na stvaranje endogenih proteina, klinički efekti antitijela, faktori koji utiču na imunogenost

Ostale reference spomenute u tekstu

- Bergrem H., Danielson BG. et al. A Case of Antierythropoietin Antibodies Following Recombinant Human Erythropoietin Treatment. In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wiczorek L, eds. *Erythropoietin: Molecular physiology and clinical applications*. New York: Marcel Dekker. 1993; 265-273.
- Cavill I., Williams JD. Benefits of recombinant human erythropoietin. *Lancet* 2002; 360 Nov 16: 1606 -1607.
- Meyboom RHB., Egberts AC. et al. Pharmacovigilance in Perspective. *Drug Safety*, December 1999, 21(6): 429-447.
- Peces R., de la Torre M. et al. Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia. *N Engl J Med*. 1996; 335: 523-524.
- Prabhakar SS., Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. *Clin Nephrol*. 1997; 47:331-335.
- Talbot J., Waller P. *Steven's Detection of New Adverse Drug Reactions*, Chapter 1 Introduction, pp1-2, 5th ed. 2004.

- Waller PC., Evans SJW. A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2003; 12: 17-29.
- Weber G., Gross J. et al. Allergic Skin and Systemic Reactions in a Patient with Pure Red Cell Aplasia and Anti-Erythropoietin Antibodies Challenged with Different Epoetins. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2381-2383.