



MIRCERA[®]-KOULUTUSOHJELMA **(metoksipolyetyleeniglykoliepoetiini beeta)**

**MIRCERA[®]-hoitoon liittyvien haittavaikutusten
diagnosointi ja raportointi**

SISÄLTÖ

1. MIRCERA JA ERYTROPOIETIINIVASTA-AINEIDEN AIHEUTTAMA PUNASOLUAPLASIA	3
2. MIKÄ TÄMÄN KOULUTUSOHJELMAN TAVOITE ON?	3
3. ESA-HOIDON TEHON HÄVIÄMINEN	4
3.1 MITEN ON TOIMITTAVA, JOS POTILAAN HOITOON AIEMMIN TEHONNEEN ESA-HOIDON TEHO HÄVIÄÄ?	4
3.2 MITKÄ OVAT YLEISIMMÄT SYYT?	4
4. MITÄ ERYTROPOIETIINIVASTA-AINEIDEN AIHEUTTAMASSA PUNASOLUAPLASIASSA TAPAHTUU?	5
4.1 VEREN JA LUUYTIMEN LÖYDÖKSET	5
4.2 ILMAANTUMISAJANKOHTA	5
4.3 ESA-HOIDON LOPETTAMINEN	5
5. PUNASOLUAPLASIAN DIAGNOSOINTI	6
5.1 HEMOGLOBIINIPITOISUUDEN PIENENEMINEN	6
5.2 VASTA-AINETESTAUS	6
5.3 LUUYDINTUTKIMUS	6
6. SEURANTA PUNASOLUAPLASIADIAGNOOSIN JÄLKEEN	7
7. HAITTAVAIKUTUSRAPORTOINTI	7
8. KYSELYLOMAKE	8
9. MISTÄ VOI HAKEA LISÄTIETOA	8
LÄHDEAINEISTO	9

Lääkärin opas

Mircera®-hoitoon liittyvien haittavaikutusten
diagnosointi ja raportointi
Versio 3.0 27.11.2014

Erythropeesia stimuloivien aineiden (ESA)
käyttöön liittyvä erythropoietiinivasta-aineiden
aiheuttama punasoluaplasia (PRCA)

1. MIRCERA JA ERYTROIETIINIVASTA-AINEIDEN AIHEUTTAMA PUNASOLUAPLASIA

MIRCERA on erytropoiesia stimuloiva aine eli ESA (erythropoietin-stimulating agent). Erytropoietiivasta-aineiden aiheuttama punasoluaplasia on ESA-hoidon hyvin harvinainen haittavaikutus. Tämä haittavaikutus on MIRCERA-valmisteen EU:ta koskevassa riskinhallintasuunnitelmassa mainittu tärkeä tunnistettu riski.

2. MIKÄ TÄMÄN KOULUTUSOHJELMAN TAVOITE ON?

Tämän opaskirjaseen ja koulutusohjelman tavoitteet ovat

- lisätä varhaisvaiheen tietoisuutta ja tietämystä ESA-hoittoon liittyvästä erytropoietiivasta-aineiden aiheuttamasta punasoluaplasiaasta
- kannustaa lääkäreitä raportoimaan MIRCERA-hoitoon liittyvät haittavaikutukset, etenkin erytropoietiivasta-aineiden aiheuttama punasoluaplasia
- antaa tietoa lääkärin täyttämän erytropoietiivasta-aineiden aiheuttamaa punasoluaplasiaa koskevan kyselylomakkeen avulla tapahtuvan yksityiskohtaisen tiedonkeruun tärkeydestä
- antaa tietoa Rochen tarjoamasta mahdollisuudesta ilmaiseen vasta-ainetestaukseen, kun Roche on saanut erytropoietiivasta-aineiden aiheuttaman punasoluaplasian epäilyä koskevan raportin. Tämä koskee myös tapauksia, joissa MIRCERA-hoidon teho häviää tuntemattomasta syystä.

Ks. tarkemmat tiedot lääkäreille tarkoitetuista MIRCERAn valmistetiedoista (valmisteyhteenvedosta). Lue etenkin kohdan

- Varoitukset ja erityiset varoitimet erytropoiesia stimuloivia aineita / MIRCERAA ja erytropoietiivasta-aineiden aiheuttamaa punasoluaplasiaa koskevat tärkeät tiedot.

3. ESA-HOIDON TEHON HÄVIÄMINEN

3.1 Miten on toimittava, jos potilaan hoitoon aiemmin tehonneen ESA-hoidon teho häviää?

Tutki pääasialliset mahdolliset syyt:

- hemolyysi
- aliravitsemus
- raudanpuutos
- alumiinimyrkytys
- krooninen verenhukka
- riittämätön dialyysi
- tulehdussairaudet
- multippeli myelooma, myelofibroosi
- muut syövät
- hyperparatyreoosi / osteitis fibrosa
- vitamiinipuutos (esim. folaatin tai B₁₂-vitamiinin puutos)
- hemoglobinopatia, kuten alfa- ja beetatalassemia tai sirppisoluanemia
- muusta samanaikaisesta lääkityksestä (esimerkiksi solunsalpaajista ja immuunivastetta heikentävistä aineista ja ACE:n estäjistä) aiheutuvat haittavaikutukset.

Jos mitään edellä mainituista ei todeta, anemia pitää tutkia perusteellisesti (ks. kohta 5).

3.2 Mitkä ovat yleisimmät syyt?

Hankinnaisen punasoluplasian yleisimmät syyt ovat

- lymfoproliferatiivinen sairaus
- infektiot (esim. parvovirus B19)
- systeeminen autoimmunisairaus (esim. SLE, nivelreuma)
- lääkkeet, kuten atsatiopriini, isoniatsidi, fenytoiini
- tymooma (noin 5 %:ssa tapauksista)
- idiopaattinen (noin 50 %:ssa tapauksista).

4. MITÄ ERYTROPOIETIINIVASTA-AINEIDEN AIHEUTTAMASSA PUNASOLUAPLASIASSA TAPAHTUU?

Epoetiini mahdollistaa erytrooisten solujen esiasteiden kypsymisen ja näin ollen kroonisesta munuaissairaudesta johtuvan anemian hoidon. Erytropoietiinivasta-aineiden aiheuttama punasoluplasia on hankinnainen immuunisairaus, jossa erytropoietiini-spesifiset neutraloivat vasta-aineet estävät erytropoiesin.

4.1 Veren ja luuytimen löydökset

Punasoluplasian voimassa olevat diagnostiset kriteerit ovat

- hemoglobiinipitoisuuden lasku noin 1 g/l/vrk
- retikulosyyttimäärä alle 10–20 x 10⁹/l
- ei merkittäviä muutoksia veren valkosolumäärässä, trombosyyttimäärässä eikä leukosyytien erittelylaskennassa
- luuytimen normaali solukkuus, erythroblasteja < 1 % (satunnaisesti enintään 5 % proerythroblasteja tai basofiilisia erythroblasteja), normaalit myeloidiset solut ja megakaryosyytit.

4.2 Ilmaantumisajankohta

Lyhyin raportoitu punasoluplasian ilmaantumiseen kulunut aika ESA-hoidon aloittamisen jälkeen on kaksi kuukautta ja pisin 90 kuukautta.

4.3 ESA-hoidon lopettaminen

ESA-hoito pitää yleisen näkemyksen mukaan lopettaa, jos potilaalla varmistuu erytropoietiinivasta-aineiden aiheuttama punasoluplasia.

Kun epäilet punasoluplasiaa sinun pitää

- tutkia erytropoietiinin vasta-aineet
- tehdä luuydintutkimus.

Potilaan hoitoon ei saa vaihtaa toista rekombinanttia ESA-valmistetta, koska endogeenisten ja kaikkien rekombinanttien ESA-molekyylien välillä on ristireaktion mahdollisuus.

5. PUNASOLUAPLASIAN DIAGNOSOINTI

5.1 Hemoglobiinipitoisuuden lasku

Eurooppalaisen ohjeiston (European Best Practice Guidelines) mukaan oireet viittaavat voimakkaasti punasoluaplasiaan, jos

- ESA-hoitoa saavan potilaan hemoglobiinipitoisuus pienenee äkillisesti ja nopeasti noin 5–10 g/l/viikko ESA-hoidon jatkumisesta huolimatta tai
- ESA-hoitoa saava potilas tarvitsee 1–2 yksikön punasolusiirron viikossa hemoglobiinipitoisuuden pitämiseksi ennallaan.

Tällaisessa tilanteessa on määritettävä verenkuva ja retikulosyyttimäärä ja tehtävä veren sivelytutkimus. Retikulosyyttimäärä alle 10–20 x 10⁹/l viittaa vahvasti punasoluaplasiaan.

5.2 Vasta-ainetestaus

Roche tarjoaa lääkärin pyynnöstä seeruminäytteiden testauksen tai uudelleentestauksen referenssilaboratoriossa. Tämä on maksutonta, jos potilaalla epäillään tai on varmistettu erytropoietiiniivasta-aineiden aiheuttama punasoluaplasia tai jos hoidon teho häviää tuntemattomasta syystä (mikä on dokumentoitu haittavaikutusraportissa ja kyselylomakkeessa).

Lääkärille lähetetään ohjeet näytteenottoa varten, ks. tarkemmat tiedot kohdasta 9 “Mistä voi hakea lisätietoa”.

5.3 Luuydintutkimus

Jos retikulosyyttimäärä pienenee nopeasti ja pitkäkestoisesti, potilaalle pitää tehdä luuydintutkimus.

Punasoluaplasialle on tyypillistä

- normaali solukkuus
- < 1 % erythroblasteja
- satunnaisesti enintään 5 % erythroblasteja ja viitteitä punasolujen esiasteiden kypsymisen estymisestä
- myeloidi- ja megakaryosyytilinjat ovat normaalit.

Luuydinlöydökset auttavat erottamaan punasoluaplasian aplastisesta anemiasta ja myelodysplastisesta oireyhtymästä. Jos luuydintutkimusta ei voida tehdä, diagnoosipäily saattaa riittää, mutta diagnoosi ei tällöin ole yhtä luotettava.

6. SEURANTA PUNASOLUAPLASIADIAGNOOSIN JÄLKEEN

Retikulosyyttimäärä pitää tarkistaa säännöllisesti seurannan aikana, sillä se on punasolutuotannon paras laboratoriokokein todettava merkkiaine. Retikulosyyttimäärä osoittaa punasolujen vuorokausituotantoon liittyvän luuytimen aktiivisuuden. Hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä edeltää muutos punasolujen tuotantonopeudessa. Retikulosyyttimäärän pysyminen ennallaan viittaa siihen, että hoito tehoaa. Retikulosyyttimäärän pieneneminen pitää aina tutkia. Yhdeksi erytropoietiinivasta-aineiden aiheuttaman punasoluaplasian diagnostiseksi kriteeriksi on ehdotettu absoluuttista retikulosyyttimäärää alle $10\text{--}20 \times 10^9/l$.

7. HAITTAVAIKUTUSRAPORTOINTI

Tarvitsemme mahdollisimman paljon tietoa MIRCERA-hoitoon mahdollisesti liittyvistä erytropoietiinivasta-aineiden aiheuttamaa punasoluaplasiaa koskevista epäillyistä tapauksista.

Sinun pitää harkita haittavaikutuksen raportoimista, jos

- erytropoietiinivasta-aineiden aiheuttama punasoluaplasia varmistuu esimerkiksi erytropoietiinivasta-ainepositiivisuuden tai punasoluaplasian osoittavan luuydintutkimuksen perusteella.
- erytropoietiinivasta-aineiden aiheuttamaa punasoluaplasiaa epäillään ja laboratoriokokeiden tulokset eivät ole riittäviä tai niiden perusteella ei voida tehdä päätelmiä. Tämä käsittää myös päivitettyjen tutkimustulosten seurannan sekä näiden potilaiden päivitettyjen tulosten jatkuvan seurannan.
- potilaalla raportoidaan hoidon tehon **selittämätön** häviäminen, etenkin
 - sen jälkeen, kun punasoluaplasian muut mahdolliset syyt on suljettu pois (ks. kohta 3)
 - jos potilaalla on aiemmin MIRCERA-annostuksen vakiinnuttua ollut vakaa hemoglobiinipitoisuus (eli ei annostitrauksen aikana). Hoidon tehon häviäminen voi kuvastaa esimerkiksi hoitoon reagoimatonta anemiaa, MIRCERAn aiemman vakioannoksen huomattavaa suurentamista tai hoidon tehon heikkenemistä.

Tutki epäilty erytropoietiinivasta-aineiden aiheuttama punasoluaplasia tai hoidon tehon selittämätön häviäminen testaamalla erytropoietiinin vasta-aineet, ja konsultoi hematologian erikoislääkärinä.

8. KYSELYLOMAKE

Kun Roche on vastaanottanut erytropoietiinivasta-aineiden aiheuttamaa punasolu-aplasiaa tai tehon häviämistä koskevan haittavaikutusraportin, Roche lähettää tapauksen raportoineelle lääkärielle kyselylomakkeen.

Tämän kyselylomakkeen nimi on

Kysely erythropeesia stimuloivien aineiden (ESA) käyttöön liittyvästä erytropoietiinivasta-aineiden aiheuttamasta punasoluplasiasista, riittämättömästä vasteesta ESA-hoittoon, ESA-hoittoon reagoimattomasta anemiasta ja ESA-hoidon tehon selittämättömästä häviämisestä.

Kysely päivitetään jo saatujen tietojen perusteella.

Kerättyjä tietoja käytetään tarvittaessa valmistetietoihin tehtävien merkittävien muutosten, esim. valmisteyhteenveton päivityksen, tueksi.

Kyselylomakkeella kerätään tietoa esimerkiksi

- diagnoosin tai kliinisen epäilyn varmistaneista diagnostisista tuloksista
- muista oleellisista samanaikaisista sairauksista tai samanaikaisesti käytettävistä lääkkeistä
- muista sairauksista, jotka voivat selittää hemoglobiinipitoisuuden äkillisen pienenemisen
- altistuksesta epoietiinivalmisteille ensimmäisten erytropoietiinivasta-aineiden aiheuttamaan punasoluplasiaan viittaavien oireiden/löydösten ilmaantumisaikana.

Tätä kyselylomaketta käytetään vain silloin, kun MIRCERA-hoito ei liity kliiniseen tutkimukseen. Kliinisissä tutkimuksissa tutkimussuunnitelmaan sisältyy ohjeet siihen, miten mahdollista erytropoietiinivasta-aineiden aiheuttamaa punasoluplasiaa tai tehon häviämistä koskevan raportin seuranta tapahtuu.

9. MISTÄ VOI HAKEA LISÄTIETOA

Lisätietoja haittavaikutusraportoinnista ja kyselylomakkeesta sekä näytteiden ottamisesta ja lähettämisestä vasta-ainetestausta varten:

Käänny Rochen paikallisen lääketurvayksikön puoleen:

puh. 010 554 500 tai finland.laaketurva@roche.com

Lisätietoja MIRCERA-hoidosta sekä kirjallisuutta:

Roche Oy puh. 010 554 500

LÄHDEAINEISTO

Haittavaikutusraportoinnin tarve ja kliininen merkitys

Lääketurvatoiminnan tavoite on havaita, arvioida ja estää haittavaikutukset. Lääkkeen turvallisuutta koskeva signaali edellyttää, että tiettyä haittavaikutusta koskevia raportteja saadaan kriittiseksi katsottu määrä. Harvinaisten haittavaikutusten havaitseminen tehostuu ja nopeutuu, kun lääkärit osallistuvat aktiivisemmin haittavaikutusten spontaaniraportointiin [Meyboom 1999]. Haittavaikutusten spontaaniraportointi voidaan Wallerin ja Evansin [2003] mukaan määritellä kokoelmaksi epäiltyjen kliinisten haittavaikutusten yksittäisraportteja, ja sen pääasiallisena tavoitteena on havaita lääkkeen vielä tuntemattomia mahdollisia vakavia haittoja. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisen spontaaniraportoinnin ensisijainen tehtävä on antaa signaali tyyppin A vaikutuksista (lääkkeen annosriippuwaitset farmakologiset vaikutukset) ja tyyppin B vaikutuksista (esimerkiksi allergiset tai idiosynkraattiset reaktiot, erytropoietiivasta-aineiden aiheuttama punasoluaplasia) [Meyboom, 1999].

Äskettäin markkinoille tuodun lääkkeen haittavaikutusraportoinnissa ei ole tarkoitus pelkästään tunnistaa odottamattomat haittavaikutukset ja määrittää haittavaikutusten esiintyvyyttä, vaan myös tunnistaa ne potilasryhmät, joilla on erityisiä esimerkiksi muihin samanaikaisiin sairauksiin, ikään, sukupuoleen ja lääkkeen annokseen liittyviä riskejä. Kun lääke on tuotu markkinoille, sen turvallisuutta seurataan jatkuvasti, varmistetaan hyöty-riskisuhteen pysyminen hyväksyttävänä ja välitetään terveydenhuollon ammattilaisille tarkoituksenmukaisia tietoja lääkkeestä [Talbot 2004]. Haittavaikutusten spontaaniraportointia pidetään lääketurvatoiminnan kulmakivenä [Waller 2003].

Tärkeää tietoa erytropoietiivasta-aineiden aiheuttamasta punasoluaplasiaasta ja ESA-valmisteista

Kaikista eksogeenisistä proteiineista voi aiheutua immunogeenisuutta. Terapeuttisten proteiinien vasta-aineiden muodostumisen yleisyys vaihtelee huomattavasti esimerkiksi potilaan geneettisen taustan, sairauden luonteen, proteiinityypin, antoreitin, antotiheyden ja hoidon keston perusteella, ja valmiste saattaa lisäksi valmistuksen, käsittelyn tai säilytyksen yhteydessä kontaminoitua tai proteiinin kolmiulotteinen rakenne saattaa muuttua hapettumisen tai proteiinien toisiinsa takertumisen seurauksena [Schellekens 2002].

Epoetiinin kymmenenä ensimmäisenä käyttövuotena (1988–1998) julkaistiin usean miljoonan potilaan hoidosta kolme erytropoietiivasta-aineiden aiheuttamaa punasoluaplasiaa koskevaa raporttia (Mergrem 1993, Peces 1996, Prabhakar 1997). Kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla todettua erytropoietiivasta-aineiden aiheuttamaa punasoluaplasiaa koskevien raporttien määrä lisääntyi äkisti vuoden 1998 jälkeen. Suurin osa näistä raporteista koski potilaita, jotka olivat käyttäneet ihon alle annettavaa ihmisen seerumin albumiinia sisältämätöntä epoetiini alfa -valmistetta, joka oli markkinoilla myös Suomessa (Eprex®). Näitä raportteja tehtiin eniten vuosina 2001 ja 2002 [Rossert 2004].

Testaus

MIRCERAn kehitysohjelman aikana oli käytössä kaksi testaustapaa, joita käytetään myös valmisteen markkinoille tulon jälkeen myöhemmin tehtävissä tutkimuksissa. Ensimmäinen testi on epäsuora ELISA-määritys, joka on EPO-vasta-aineiden ja metoksipolyetyleeniglykoliepoetiini beetan (MIRCERAn) vasta-aineiden kvantitatiivinen määritysmenetelmä. Toinen testityyppi on neutraloivien vasta-aineiden määritys, joka on tavanomaiseen in vitro -määritykseen perustuva toiminnallinen määritys EPO- tai metoksipolyetyleeniglykoliepoetiini beetan aktiivisuuden havaitsemiseksi. Tämä määritys mittaa EPO:n tai metoksipolyetyleeniglykoliepoetiini beetan stimuloimaa proliferaatiota eräässä EPO-reseptoria ilmentävässä solulinjassa potilaan seerumin läsnäollessa ja poissaollessa. Neutraloivat EPO- tai metoksipolyetyleeniglykoliepoetiini beetavasta-aineet vähentävät tai supresseoivat solujen proliferaatiota. Tätä määritystä voidaan käyttää valinnaisesti näytteisiin, joiden ELISA-vasta-ainemäärityksessä ja kliinisessä diagnoosinnissa määrittelyssä vasta-ainetitterissä on ristiriitaisuutta. Neutraloivan vasta-aineen määritys on paljon ELISAA epäherkempi, eikä neutraloivan vasta-aineen määrityksestä siksi oletettavasti saada kliinisesti oleellisia lisätietoja, jos näytteen vasta-ainetitteri on pieni tai punasoluaplasia on varmistettu.

Kirjallisuus

Lyhyt tiivistelmä viittaa julkaisujen keskeisiin tietoihin, jotka on ryhmitelty potilaan tutkimista koskeviin käytännön ohjeisiin ja perusohjeisiin sekä kunkin julkaisun tiivistelmässä lyhyesti mainittuihin aiheisiin.

Potilaan tutkimista koskevat käytännön ohjeet ja perusohjeet

- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section I. Anaemia evaluation) *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19(Suppl 2): ii2-ii5.
 - Which patients should be evaluated and when should the work-up begin.
 - Investigations for appropriate work-up of anaemia in CKD.
 - Diagnosis of renal anaemia.
- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section IV. Failure to respond to treatment) *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19(Suppl 2): ii32-ii36.
 - Failure to reach or maintain target haemoglobin.
 - Criteria to suspect antierythropoietin-mediated pure red cell aplasia (AEAB-mediated PRCA).
 - Criteria to confirm AEAB-mediated PRCA.
- 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.
 - Recommendations for diagnostic approach including discussions on potential findings.

Muita julkaisuja / pyynnöstä saatavissa olevia julkaisuja

- Bennett CL., Luminari S. et al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. *N. Engl. J. Med.*, September 30, 2004; 351(14): 1403-1408.
 - Description of worldwide collection of reports of AEAB-mediated PRCA emphasizing the need of spontaneous reporting by physicians in order to document a change in the occurrence rate.

- 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.
 - Information on treatment and long-term follow-up of 191 patients with AEAB-mediated PRCA.
- 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.
 - Clinical characterization of 13 patients with AEAB-mediated PRCA.
- Eckardt K-U., Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-869.
 - Diagnosis, causes of AEAB-mediated PRCA.
- Rossert J., Casadevall N. et al. Anti-Erythropoietin Antibodies and Pure Red Cell Aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 398-406.
 - Diagnosis, assays, epidemiology, risk factors.
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (Suppl 6):vi3-9.
 - Consequences of antibody formation.
- Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects. *Clin Ther* 2002; 24:1720-1740.
 - Effects of antibodies on endogenous protein production, clinical effects of antibodies, factors influencing Immunogenicity.

Muut tekstissä mainitut viitteet

- Bergrem H., Danielson BG. et al. A Case of Antierythropoietin Antibodies Following Recombinant Human Erythropoietin Treatment. In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wieczorek 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.

ROCHE OY
PL 12, 02180 ESPOO

©2014