

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

Vodič za liječnike

Dijagnosticiranje i prijavljivanje nuspojava na lijek povezanih s primjenom lijeka MIRCERA®

Izolirana aplazija crvene krvne loze uzrokovana
antieritropoetinskim protutijelima, povezana s primjenom lijeka
za stimulaciju eritropoeze

Sadržaj

1. MIRCERA i izolirana aplazija crvene loze uzrokovana antieritropoetinskim protutijelima
2. Koji je cilj ovog edukacijskog programa?
3. Gubitak djelotvornosti liječenja lijekom za stimulaciju eritropoeze
 - 3.1 Što trebam učiniti ako lijek za stimulaciju eritropoeze izgubi djelotvornost nakon što se već pokazao djelotvornim u bolesnika?
 - 3.2 Koji su najčešći uzroci?
4. Što se događa kod izolirane aplazije crvene loze uzrokovane antieritropoetinskim protutijelima?
 - 4.1 Nalazi krvnih pretraga i ispitivanja koštane srži
 - 4.2 Vrijeme nastupa
 - 4.3 Prekid liječenja lijekovima za stimulaciju eritropoeze
5. Dijagnoza izolirane aplazije crvene loze
 - 5.1 Pad razine hemoglobina
 - 5.2 Određivanje protutijela
 - 5.3 Ispitivanje koštane srži
6. Praćenje nakon dijagnoze izolirane aplazije crvene loze
7. Prijavljivanje nuspojava na lijek
8. Upitnik
9. Kako do više informacija
Dodatne informacije

1. MIRCERA i izolirana aplazija crvene loze uzrokovana antieritropoetinskim protutijelima

MIRCERA je lijek za stimulaciju eritropoeze (LSE).

Vrlo rijetka nuspojava kod primjene lijekova za stimulaciju eritropoeze je "izolirana aplazija crvene krvne loze uzrokovana antieritropoetinskim protutijelima" (engl. *antierythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia*, AEAB-mediated PRCA) .

Ta je nuspojava važan identificirani rizik u sklopu Europskog plana upravljanja rizikom za lijek MIRCERA.

2. Koji je cilj ovog edukacijskog programa?

Cilj ove knjižice i edukacijskog programa je sljedeći:

- poboljšati rano prepoznavanje i znanje o izoliranoj aplaziji crvene loze uzrokovanoj antieritropoetinskim protutijelima i povezanoj s primjenom lijekova za stimulaciju eritropoeze
- potaknuti liječnike da prijavljuju nuspojave na lijek MIRCERA, osobito izoliranu aplaziju crvene loze uzrokovanu antieritropoetinskim protutijelima
- pridonijeti razumijevanju važnosti prikupljanja detaljnih podataka o izoliranoj aplaziji crvene loze uzrokovanoj antieritropoetinskim protutijelima putem upitnika koji ispunjava liječnik
- obavijestiti liječnike o tome da Roche nudi besplatno određivanje protutijela nakon zaprimanja prijave o sumnji na izoliranu aplaziju crvene loze uzrokovanu antieritropoetinskim protutijelima. To uključuje i slučajeve gubitka djelotvornosti lijeka MIRCERA zbog nepoznatog uzroka.

Za sve pojedinosti o ovoj temi pročitajte informacije o lijeku MIRCERA namijenjene liječnicima (Sažetak opisa svojstava lijeka). Obratite osobitu pozornost na dio:

- "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi", u kojem se navode važne činjenice o lijekovima za stimulaciju eritropoeze/lijeku MIRCERA i izoliranoj aplaziji crvene loze uzrokovanoj antieritropoetinskim protutijelima.

3. Gubitak djelotvornosti liječenja lijekovima za stimulaciju eritropoeze

3.1 Što trebam učiniti ako lijek za stimulaciju eritropoeze izgubi djelotvornost nakon što se već pokazao djelotvornim u bolesnika?

Istražite glavne moguće uzroke:

- hemolizu
- pothranjenost
- nedostatak željeza
- aluminijsku toksičnost
- kroničan gubitak krvi
- neadekvatnu dijalizu
- upalne poremećaje
- multipli mijelom, mijelofibrozu
- druge zloćudne bolesti
- hiperparatireoidizam / fibrozni osteitis
- nedostatak vitamina – poput folata ili vitamina B₁₂
- hemoglobinopatije – poput alfa- i beta-talasemije ili anemije srpastih stanica
- nuspojave istodobno primijenjenih lijekova – poput citotoksičnih i imunosupresivnih lijekova te inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima.

Ako se ne dijagnosticira niti jedno od navedenih stanja, potrebno je temeljito istražiti anemiju (vidjeti dio 5).

3.2 Koji su najčešći uzroci izolirane aplazije crvene loze?

Najčešći uzroci stečene izolirane aplazije crvene loze su:

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

4. Što se događa kod izolirane aplazije crvene loze uzrokovane antieritropoetinskim protutijelima?

Epoetin omogućuje potpuno sazrijevanje eritroidnih prekursorskih stanica i na taj način liječi anemiju koja je posljedica kronične bubrežne bolesti. Izolirana aplazija crvene loze uzrokovana antieritropoetinskim protutijelima je stečena imunološka bolest kod koje specifična neutralizirajuća antieritropoetinska protutijela inhibiraju eritropoezu.

4.1 Nalazi krvnih pretraga i ispitivanja koštane srži

Trenutno važeći dijagnostički kriteriji za izoliranu aplaziju crvene loze su:

- pad razine 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 niti u diferencijalnoj krvnoj slici
- normalna celularnost koštane srži, manje od 1% eritroblasta (povremeno do 5% proeritroblasta ili bazofilnih eritroblasta), normalne mijeloidne stanice i megakariociti

4.2 Vrijeme nastupa

Najkraće prijavljeno razdoblje od početka liječenja do nastupa izolirane aplazije crvene loze iznosilo je 2 mjeseca, a najdulje 90 mjeseci.

4.3 Prekid liječenja lijekovima za stimulaciju eritropoeze

Postoji konsenzus da treba prekinuti liječenje lijekovima za stimulaciju eritropoeze u svakog bolesnika u kojega se potvrdi izolirana aplazija crvene loze uzrokovana antieritropoetinskim protutijelima. Potrebno je:

- utvrditi eventualnu prisutnost antieritropoetinskih protutijela
- provesti ispitivanje koštane srži

Bolesnike se ne smije prebaciti na liječenje nekim drugim rekombinantnim lijekom za stimulaciju eritropoeze zbog križne reaktivnosti protutijela s endogenim i svim rekombinantnim molekulama lijekova za stimulaciju eritropoeze.

5. Dijagnoza izolirane aplazije crvene loze

5.1 Pad razine hemoglobina

Europske smjernice za dobru praksu navode da u bolesnika liječenog lijekom za stimulaciju eritropoeze treba odmah posumnjati na izoliranu aplaziju crvene loze:

- ako dođe do iznenadnog naglog pada koncentracije hemoglobina od približno 0,5 – 1 g/dl na tjedan unatoč liječenju lijekom za stimulaciju eritropoeze
- ako je za održavanje razine hemoglobina potrebna transfuzija 1-2 jedinice eritrocita tjedno

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

5.2 Određivanje protutijela

Na zahtjev liječnika, Roche će ponuditi testiranje ili kontrolno testiranje uzoraka seruma u referentnom laboratoriju. Testiranje je besplatno u slučaju suspektne ili potvrđene izolirane aplazije crvene loze uzrokovane antieritropoetinskim protutijelima ili neobjašnjivog gubitka djelotvornosti lijeka (što je dokumentirano u prijavi nuspojave i upitniku).

Upute za uzimanje uzoraka bit će poslane liječniku; za pojedinosti vidjeti dio 9. "Kako do više informacija".

5.3 Ispitivanje koštane srži

Nagli i trajan pad broja retikulocita trebao bi potaknuti liječnika na ispitivanje koštane srži.

Izoliranu aplaziju crvene loze obilježavaju:

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

Nalazi ispitivanja koštane srži pomažu razlikovati izoliranu aplaziju crvene loze od aplastične anemije i mijelodisplastičnog sindroma. Ako nije moguće ispitati koštanu srž, može biti dostatna i dijagnoza sumnje na izoliranu aplaziju crvene loze, ali će razina pouzdanosti dijagnoze možda biti niža.

6. Praćenje nakon dijagnoze izolirane aplazije crvene loze

Tijekom praćenja treba redovito kontrolirati broj retikulocita. To je najbolji laboratorijski pokazatelj stvaranja crvenih krvnih stanica. 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 djelotvorno.

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 kriterija za izoliranu aplaziju crvene loze uzrokovanu antieritropoetinskim protutijelima.

7. Prijavljivanje nuspojava

Moramo znati što je više moguće o prijavama sumnje na izoliranu aplaziju crvene loze uzrokovanu antieritropoetinskim protutijelima koja bi mogla biti povezana s liječenjem lijekom MIRCERA.

Trebate razmotriti prijavu nuspojave u sljedećim slučajevima:

- u slučaju potvrđene prijave izolirane aplazije crvene loze uzrokovane antieritropoetinskim protutijelima – poput pozitivnog nalaza antieritropoetinskih protutijela ili nalaza ispitivanja koštane srži koji ukazuju na izoliranu aplaziju crvene loze
- u slučaju sumnje na izoliranu aplaziju crvene loze uzrokovanu antieritropoetinskim protutijelima 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 bolesnika.
- u slučaju prijave **neobjašnjivog** gubitka djelotvornosti, osobito:
 - nakon što se isključe drugi mogući uzroci izolirane aplazije crvene loze (vidjeti dio 3)
 - ako je bolesnik prethodno imao stabilnu koncentraciju hemoglobina nakon što je uspostavljena doza lijeka MIRCERA (tj. ne tijekom titracije). Gubitak djelotvornosti može se, primjerice, očitovati nalazom “refraktorne anemije”, velikim povećanjem već uspostavljene doze lijeka MIRCERA ili smanjenim učinkom lijeka.

Slučajeve sumnje na izoliranu aplaziju crvene loze uzrokovanu antieritropoetinskim protutijelima ili slučajeve neobjašnjivog gubitka terapijske djelotvornosti treba istražiti utvrđivanjem antieritropoetinskih protutijela i hematoloških parametara.

8. Upitnik

Kako bi prikupili što potpunije i točnije podatke o izoliranoj aplaziji crvene loze koja se povezuje s primjenom Mircere, tvrtka Roche će nakon zaprimanja prijave nuspojave koja ukazuje na izoliranu aplaziju crvene loze uzrokovanu antieritropoetinskim protutijelima ili gubitak djelotvornosti liječniku prijavitelju poslati upitnik:

“Lijekovi za stimulaciju eritropoeze – upitnik o nuspojavi izolirane aplazije crvene loze uzrokovane antieritropoetinskim protutijelima, nedovoljnog odgovora na liječenje lijekom za stimulaciju eritropoeze, anemije refraktorne na liječenje lijekom za stimulaciju eritropoeze i neobjašnjivog gubitka djelotvornosti liječenja lijekom za stimulaciju eritropoeze”

Upitnik će se ažurirati već zaprimljenim podacima iz prijave nuspojave. Detaljne informacije prikupljene ovim putem mogu pomoći poduprijeti značajne promjene, primjerice putem izmjene podataka u Sažetku opisa svojstava lijeka.

Upitnikom će se, između ostaloga, prikupljati podaci o:

- rezultatima dijagnostičkih pretraga u svrhu potvrde dijagnoze ili kliničke sumnje
- značajnim popratnim bolestima ili istodobno primijenjenim lijekovima
- drugim okolnostima koje bi mogle objasniti iznenadan pad razine hemoglobina
- izloženosti različitim epoetinima s obzirom na nastup prvih znakova/simptoma koji su ukazivali na izoliranu aplaziju crvene loze uzrokovanu antieritropoetinskim protutijelima

Ovaj upitnik namijenjen je samo za slučajeve u kojima se MIRCERA primjenjuje izvan kliničkih ispitivanja. U kliničkim će se ispitivanjima u sklopu protokola ispitivanja dati smjernice o tome kako pratiti prijavu moguće aplazije crvene loze uzrokovane antieritropoetinskim protutijelima ili gubitka djelotvornosti.

9. Kako do više informacija

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

Roche d.o.o., Ulica grada Vukovara 269a, 10000 Zagreb
Tel. 01 4722 333

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

Roche d.o.o., Ulica grada Vukovara 269a, 10000 Zagreb
Tel. 01 4722 333

Za više informacija i literaturu o lijeku MIRCERA obratite se:
ROCHE D.O.O., Ulica grada Vukovara 269a, 10000 Zagreb
Tel. 01 4722 333

Dodatne informacije

Potreba i klinička važnost prijavljivanja nuspojava na lijek

Cilj farmakovigilancije je otkrivanje, procjena i sprečavanje nuspojava. Potreban je kritičan broj prijava kako bi se uočio signal. Sto veći broj liječnika da svoj doprinos spontanom prijavljivanjem nuspojava, povećava se i ubrzava otkrivanje rijetkih nuspojava [Meyboom 1999]. Prema Walleru i Evansu [2003] spontano prijavljivanje nuspojava može se definirati kao prikupljanje pojedinačnih prijava kliničke sumnje na nuspojavu lijeka, čiji je glavni cilj otkriti moguće nepoznate i ozbiljne toksične učinke lijeka. Osnovna uloga spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet je uočavanje signala za nuspojave tipa 'A' (farmakološki učinci lijeka povezani s dozom) i tipa 'B' (npr. alergijske ili idiosinkratske reakcije, izolirana aplazija crvene loze uzrokovana antieritropoetinskim protutijelima) [Meyboom 1999].

Prijavljivanje nuspojava novog lijeka na tržištu ne podrazumijeva samo identifikaciju i kvantifikaciju broja neočekivanih nuspojava nego i identifikaciju podskupina bolesnika koji su izloženi posebnom riziku, npr. riziku povezanom s popratnim bolestima, dobi, spolom i dozom. Nakon stavljanja lijeka u promet i dalje se kontinuirano prati sigurnost primjene, kako bi se osiguralo da odnos koristi i rizika primjene lijeka ostane prihvatljiv te kako bi se zdravstvenim djelatnicima prenijele odgovarajuće informacije [Talbot 2004]. Spontano prijavljivanje nuspojava smatra se najvažnijim uporištem farmakovigilancije [Waller 2003].

Važne činjenice o izoliranoj aplaziji crvene loze uzrokovanoj antieritropoetinskim protutijelima i o lijekovima za stimulaciju eritropoeze

Sve egzogene bjelančevine mogu biti imunogene. Kod terapijskih bjelančevina prijavljena učestalost stvaranja protutijela značajno se razlikuje ovisno o, primjerice, genetskoj podlozi bolesnika, vrsti bolesti, vrsti bjelančevine, putu primjene lijeka, učestalosti doziranja i trajanju liječenja. Osim toga, tijekom 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 izvješća o izoliranoj aplaziji crvene loze uzrokovanoj antieritropoetinskim protutijelima [Bergrem 1993, Peces 1996, Prabhakar 1997], koja su se odnosila na nekoliko milijuna liječenih bolesnika. Nakon 1998. godine iznenada je naglo porastao broj prijava izolirane aplazije crvene loze uzrokovane antieritropoetinskim protutijelima u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Većina tih slučajeva prijavljena je u bolesnika liječenih supkutano primijenjenim 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].

Pristup testiranju

Tijekom 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 antieritropoetinskih protutijela i protutijela na metoksi polietilenglikol-epoetin beta (anti-MIRCERA protutijela). Drugi test je test neutralizacije protutijela, koji je funkcionalni test utemeljen na uporabi standardnog *in vitro* testa za detekciju aktivnosti eritropoetina ili metoksi polietilenglikol-epoetina beta. Ovaj test mjeri proliferaciju stanične linije koja izražava eritropoetinske receptore, stimuliranu eritropoetinom ili metoksi polietilenglikol-epoetinom beta u prisutnosti i odsutnosti seruma bolesnika. Prisutnost protutijela koja neutraliziraju eritropoetin ili metoksi polietilenglikol-epoetin beta smanjuje ili koči proliferaciju stanica. Ovaj se test može primijeniti i na uzorke kod kojih se titar protutijela određen ELISA testom ne podudara s kliničkom dijagnozom. Budući da ELISA metoda za određivanje protutijela ima nekoliko puta veću osjetljivost od testa neutralizacije protutijela, ne očekuje se da će ovaj test pružiti dodatne klinički značajne podatke kod uzoraka s niskim titrom protutijela ili potvrđenom izoliranom aplazijom crvene loze.

Poziv na prijavljivanje nuspojava Sve nuspojave kao i sumnju na neispravnost u kakvoći lijeka potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- obrasca dostupnog na internetskoj stranici www.halmed.hr. Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektronskom poštom u Word formatu (nuspojave@halmed.hr). Obrazac za prijavu nuspojave možete pronaći u prilogu.
- ili
- on-line prijave nuspojava dostupne na internetskoj stranici www.halmed.hr.

Literatura

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

Praktične i osnovne smjernice za procjenu bolesnika

- Revidirane Europske 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 bolesnike treba procijeniti i kada treba započeti s obradom
 - pretrage za pravilnu obradu anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti
 - dijagnoza bubrežne anemije
- Revidirane Europske 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 ciljne razine hemoglobina
 - kriteriji za sumnju na izoliranu aplaziju crvene loze uzrokovanu antieritropoetinskim protutijelima
 - kriteriji za potvrdu dijagnoze izolirane aplazije crvene loze uzrokovane antieritropoetinskim protutijelima
 - 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 nalazima

Daljnje 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 aplazije crvene loze uzrokovane antieritropoetinskim protutijelima diljem svijeta, u kojemu se ističe potreba za spontanom prijavljivanjem od strane liječnika kako bi se mogla dokumentirati 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 bolesnika s izoliranom aplazijom crvene loze uzrokovanom antieritropoetinskim protutijelima
- 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.

- klinička obilježja 13 bolesnika s izoliranom aplazijom crvene loze uzrokovanom antieritropoetinskim protutijelima
- Eckardt K-U., Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-869.
 - dijagnoza i uzroci izolirane aplazije crvene loze uzrokovane antieritropoetinskim protutijelima
- 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 protutijela
- Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects. *Clin Ther* 2002; 24:1720-1740.
 - učinci protutijela na stvaranje endogenih bjelančevina, klinički učinci protutijela, faktori koji utječu 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.