



# **Programa educativo para MIRCERA® (Metoxipolietilenglicol epoetina beta)**

## **Guía para el médico**

*Diagnóstico y notificación de reacciones adversas  
a medicamentos asociadas a MIRCERA®*

Aplasia eritrocitaria pura mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina asociada con el agente estimulante de la eritropoyetina

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL). Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)  
Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**

# Índice

1. MIRCERA y aplasia eritrocitaria pura mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina (AEAB - mediada por PRCA, *por sus siglas en inglés*)
2. ¿Cuál es el objetivo de este programa educativo?
3. Pérdida del efecto del tratamiento con agente estimulador de la eritropoyetina (ESA, *por sus siglas en inglés*)
  - 3.1 Si un ESA pierde su efecto después de haber sido eficaz en un paciente, ¿qué debo hacer?
  - 3.2 ¿Cuáles son las causas más frecuentes?
4. ¿Qué ocurre en una AEAB mediada por PRCA?
  - 4.1 Hallazgos en la sangre y la médula ósea
  - 4.2 Momento del inicio
  - 4.3 Interrupción de los ESAs
5. Diagnóstico de la PRCA
  - 5.1 Descenso de la hemoglobina
  - 5.2 Prueba de anticuerpos
  - 5.3 Examen de la médula ósea
6. Seguimiento después del diagnóstico de PRCA
7. Reporte de reacciones adversas a los medicamentos
8. Cuestionario
9. Cómo obtener más información

Información de apoyo

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL). Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)**

**Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**

# 1. MIRCERA y aplasia eritrocitaria pura mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina (AEAB mediada por PRCA)

MIRCERA es un agente estimulador de la eritropoyetina o ESA.

Un efecto secundario muy poco frecuente de los ESA es la «aplasia eritrocitaria pura mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina» o AEAB mediada por PRCA.

Este efecto secundario es un riesgo identificado importante en el plan de gestión de riesgos de la UE para MIRCERA.

## 2. ¿Cuál es el objetivo de este programa educativo?

El objetivo de este folleto y del programa educativo es:

- aumentar la conciencia temprana y el conocimiento de la AEAB mediada por PRCA asociada a ESAs.
- alentar a los médicos a que reporten las reacciones adversas a los medicamentos asociadas a MIRCERA, especialmente la AEAB mediada por PRCA.
- mejorar la comprensión de la importancia de recopilar información detallada sobre AEAB mediada por PRCA a través de un cuestionario completado por el médico.

Para más detalles sobre este tema, consulte la información contenida en el prospecto para profesionales de MIRCERA (Resumen de características del producto).

Particularmente ver la sección:

- «Precauciones y advertencias para su empleo» en relación con los hechos importantes acerca de los agentes estimuladores de la eritropoyetina/MIRCERA y la AEAB mediada por PRCA.

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL). Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)**

**Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**

## 3. Pérdida de efecto del tratamiento con ESA

### 3.1 Si un ESA pierde su efecto después de haber sido eficaz en un paciente, ¿qué debo hacer?

Investigue las principales causas posibles:

- hemólisis
- desnutrición
- deficiencia de hierro
- toxicidad por aluminio
- pérdida crónica de sangre
- diálisis inadecuada
- trastornos inflamatorios
- mieloma múltiple, mielofibrosis
- otras malignidades
- hiperparatiroidismo/osteítis fibrosa
- deficiencias de vitaminas - como el ácido fólico o la vitamina B<sub>12</sub>
- hemoglobinopatías - tales como la talasemia alfa y beta o la anemia de células falciformes
- efectos adversos de los medicamentos concomitantes - como los agentes citotóxicos e inmunosupresores u los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

Si no se diagnostica ninguno de estos padecimientos, la anemia debe investigarse a fondo (véase la Sección 5).

### 3.2 ¿Cuáles son las causas más frecuentes?

Para la PRCA adquirida, las siguientes son las causas más frecuentes:

- trastornos linfoproliferativos
- infecciones, como el parvovirus B19
- enfermedad autoinmune sistémica - tales como el lupus sistémico y la artritis reumatoide

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL). Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)**

**Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**

- medicamentos - como la azatioprina, la isoniazida y la fenitoína
- timoma - en aproximadamente un 5% de los casos
- idiopática - en aproximadamente un 50% de los casos.

## 4. ¿Qué ocurre en una AEAB mediada por PRCA?

La eritropoyetina permite la maduración terminal de células precursoras eritroides y, por lo tanto, trata la anemia causada por enfermedad renal crónica. La AEAB mediada por PRCA es una enfermedad inmunológica adquirida en la que la eritropoyesis es inhibida por anticuerpos neutralizantes específicos contra la eritropoyetina.

### 4.1 Hallazgos en la sangre y en la médula ósea

Los criterios de diagnóstico actuales para PRCA se han definido como:

- una caída en la hemoglobina de 0,1 g/dL/día
- un recuento de reticulocitos por debajo de 10 o  $20 \times 10^9/L$
- no hay grandes cambios en el recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, ni en el diferencial de leucocitos
- hay una celularidad normal de la médula ósea, menos del 1% eritroblastos (ocasionalmente hasta un 5% de proeritroblastos o eritroblastos basófilos), células mieloides normales y megacariocitos normales.

### 4.2 Tiempo de inicio

Se reportó que el intervalo más corto de aparición de PRCA después de iniciado el tratamiento fue de 2 meses y el más largo de 90 meses.

### 4.3 Interrupción de los ESAs

Hay consenso de que los ESA se deben interrumpir en cualquier paciente con una AEAB mediada por PRCA confirmada. Usted debería:

- investigar la presencia de anticuerpos anti-eritropoyetina
- realizar un examen de médula ósea.

Los pacientes no deben ser cambiados a otro ESA recombinante. Esto por la reactividad cruzada de anticuerpos con moléculas endógenas y con todas las moléculas de ESA recombinantes.

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL). Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)**

**Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**

## 5. Diagnóstico de PRCA

### 5.1 Caída de hemoglobina

Las Guías de Buenas Prácticas Europeas sugieren sospechar fuertemente de un PRCA si un paciente que es tratado con un ESA:

- tiene un descenso repentino y rápido de la concentración de hemoglobina (Hb) de aproximadamente 0,5 - 1 g/dL/semana a pesar del tratamiento en curso con ESA o
- si requiere transfusiones de 1 - 2 unidades de glóbulos rojos por semana para mantener el nivel de Hb.

En estos casos, haga un hemograma completo con examen del frotis de sangre y recuento de reticulocitos. Un recuento de reticulocitos por debajo de 10 o  $20 \times 10^9/L$  sugiere fuertemente un PRCA.

### 5.2 Determinación de anticuerpos

Existen ensayos que permiten la detección de anticuerpos anti-eritropoyetina. Los mismos se realizan en laboratorios de referencia ante casos sospechosos o confirmados de AEAB mediada por PRCA o de pérdida inexplicada del efecto.

### 5.3 Examen de médula ósea

Un examen de la médula ósea debe ser generado por una disminución rápida y sostenida en el recuento de reticulocitos.

PRCA se caracteriza por:

- celularidad normal,
- <1% eritroblastos
- ocasionalmente hasta un 5% de eritroblastos, con evidencia de un bloqueo en la maduración de precursores de glóbulos rojos
- las líneas mieloides y megacariocíticas son normales

Los hallazgos en la médula ósea ayudan a distinguir un PRCA de una anemia aplásica y de un síndrome mielodisplásico. Si no es posible realizar un examen de la médula ósea, podría ser suficiente un diagnóstico presuntivo (de sospecha), pero el nivel de confianza del diagnóstico podría ser más bajo.

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL). Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)**

**Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**

## 6. Seguimiento después del diagnóstico de PRCA

Usted debe revisar el recuento de reticulocitos con regularidad durante el seguimiento. Este es el mejor marcador de laboratorio de la producción de glóbulos rojos. El recuento de reticulocitos nos habla acerca de la actividad de la médula ósea con respecto a la producción diaria de glóbulos rojos. Una caída en la hemoglobina será precedida por un cambio en la tasa de producción de los glóbulos rojos. Un recuento de reticulocitos sin cambios sugiere que el tratamiento es eficaz.

Se debe investigar cualquier disminución en el recuento de reticulocitos. Como uno de los criterios diagnósticos propuestos para AEAB mediada por PRCA, se sugirió un recuento absoluto de reticulocitos inferior a  $10$  o  $20 \times 10^9/L$ .

## 7. Reporte de reacciones adversas a medicamentos

Necesitamos saber lo más posible acerca de los informes de casos sospechosos de AEAB mediada por PRCA potencialmente asociados al tratamiento con MIRCERA.

Usted debe considerar un informe sobre reacciones adversas a medicamentos cuando hay:

- un informe confirmado de AEAB mediada por PRCA - tales como resultados positivos de AEAB o un examen de la médula ósea que muestre PRCA
- una sospecha de AEAB mediada por PRCA con resultados insuficientes o no concluyentes. Esto incluye el seguimiento de los resultados de investigación actualizados y resultados actualizados de monitoreo continuado de estos pacientes
- informes de la pérdida **no explicada** de efecto, sobre todo:
  - después de excluir otras causas de la PRCA (véase la Sección 3)
  - si un paciente previamente tenía una concentración de hemoglobina estable después de haberse establecido la dosis de MIRCERA (es decir, no durante la titulación). La pérdida de efecto podría ser reflejado en los resultados como «anemia refractaria», requerimiento de

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL). Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)**

**Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**

incremento marcado de la dosis ya establecida de MIRCERA o una disminución en el efecto del medicamento.

Investigue a través de una prueba de anticuerpos anti-eritropoyetina y una consulta de hematología cuando se sospeche una AEAB mediada por PRCA o una pérdida inexplicada del efecto terapéutico.

**Para informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Mircera contactar al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o via correo electrónico al [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com)**

**En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.**

## 8. Cuestionario

Después de recibir un informe sobre reacciones adversas a medicamentos de AEAB mediada por PRCA o pérdida de efecto, Roche le enviará al médico reportante un cuestionario guiado.

Este cuestionario se llama:

«Cuestionario de agentes estimulantes de la eritropoyetina (ESAs) sobre los eventos adversos de aplasia eritrocitaria pura mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, respuesta inadecuada al tratamiento de la ESA, anemia refractaria al tratamiento con ESA y pérdida inexplicada del efecto del tratamiento con ESA».

El cuestionario se actualizará con la información que ya se ha recibido.

Si es apropiado, estos datos recogidos apoyarán la comunicación de un cambio sustancial, por ejemplo, a través de una actualización de la etiqueta.

El cuestionario recabará datos tales como:

- resultados de diagnóstico para confirmar el diagnóstico o la sospecha clínica
- comorbilidades relevantes o medicamentos concomitantes
- padecimientos alternativos que expliquen una caída repentina de la hemoglobina
- exposición a marcas de eritropoyetina en relación con la aparición de los primeros signos/síntomas sugestivos de AEAB mediada por PRCA.

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL).Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)**

**Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**



Este cuestionario guiado es solamente para cuando MIRCERA se utilice fuera de un estudio clínico. En estudios clínicos, el protocolo del estudio guiará cómo darle seguimiento a un informe sobre una potencial AEAB mediada por PRCA o una pérdida de efecto.

## 9. Cómo obtener más información

**Para más información sobre la presentación de informes sobre reacciones adversas a medicamentos, incluido el cuestionario:**

Contacte a la filial local de Roche : [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com)

**Para más información o soporte al momento del diagnóstico:**

Contacte a la filial local de Roche : [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com)

**Para más información sobre MIRCERA incluidas las referencias bibliográficas:**

Contacte a la filial local de Roche [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com)

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA:**

Visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)

## Información de apoyo

***Necesidad e importancia clínica de la presentación de informes sobre reacciones adversas a medicamentos***

El objetivo de la farmacovigilancia es la detección, evaluación y prevención de reacciones adversas. Se necesita una cantidad crítica de informes de casos para una señal. La detección de efectos adversos raros se incrementa y acelera entre más médicos contribuyan a la notificación espontánea de reacciones adversas [Meyboom 1999]. Según Waller y Evans [2003] la notificación espontánea de reacciones adversas se podría definir como un enfoque para recopilar informes de casos individuales de sospecha clínica de una reacción adversa al medicamento con el objetivo principal de detectar una potencial y desconocida toxicidad grave del medicamento. La función principal de la notificación espontánea a partir de la experiencia poscomercialización es la generación de señales de efectos tipo «A» (efectos farmacológicos del medicamento relacionados con la dosis) y efectos tipo «B» (por ejemplo, reacciones alérgicas o idiosincrásicas, AEAB mediada por PRCA) [Meyboom 1999].

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL). Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)**

**Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**

El reporte de RAM para un medicamento de reciente introducción en el mercado no es solamente la identificación y cuantificación de las reacciones adversas inesperadas, sino también la identificación de subgrupos de pacientes en un riesgo particular, por ejemplo, los riesgos relacionados con la comorbilidad, la edad, el sexo y la dosis. Después de introducir un medicamento en el mercado, la seguridad se supervisa aún más de forma continua, para asegurar que la evaluación beneficio/riesgo siga siendo aceptable y para comunicar la información adecuada a los profesionales de la salud [Talbot 2004]. La notificación espontánea de RAM se considera una piedra angular de la farmacovigilancia [Waller 2003].

### ***Datos importantes sobre la AEAB mediada por PRCA y los ESAs***

Todas las proteínas exógenas pueden ser potencialmente inmunogénicas. Con proteínas terapéuticas, la incidencia reportada de la formación de anticuerpos varía considerablemente dependiendo de, por ejemplo, los antecedentes genéticos del paciente, el tipo de enfermedad, el tipo de proteína, la vía de administración, la frecuencia de la dosis y la duración del tratamiento, además de que la fabricación, la manipulación y el almacenamiento podrían introducir contaminantes o alterar la estructura tridimensional de la proteína a través de la oxidación o la formación de agregados [Schellekens 2002].

Durante los primeros 10 años (1988 - 1998) del tratamiento con epoetina, se publicaron tres informes de AEAB mediada por PRCA [Bergrem 1993, Peces 1996, Prabhakar 1997] refiriéndose al tratamiento de varios millones de pacientes. Desde 1998, se había producido un aumento repentino de informes de AEAB mediada por PRCA en pacientes con enfermedad renal crónica. La mayoría de ellos fueron reportados en pacientes tratados por vía subcutánea con la formulación de suero humano sin albúmina de epoetina alfa comercializada fuera de los EEUU (Eprex), con un pico en los informes en 2001 y 2002 [Rossert 2004].

### ***Enfoques de pruebas***

Dos enfoques de pruebas se utilizaron durante el programa de desarrollo de MIRCERA y se aplicarán para las investigaciones futuras para la experiencia de poscomercialización. La primera prueba es una prueba ELISA de puente, que es el método para la cuantificación de anticuerpos anti-EPO y anticuerpos anti-metoxipolietilenglicol epoetina beta (anti-MIRCERA). El segundo tipo de prueba es un ensayo de anticuerpo neutralizante, que es un ensayo funcional basado en el uso de un estándar de ensayo *in vitro* para detectar la actividad EPO o de

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL). Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)**

**Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**

metoxipolietilenglicol epoetina beta. Este ensayo mide la proliferación estimulada de EPO o metoxipolietilenglicol epoetina beta de una línea celular que expresa el receptor de EPO en presencia y ausencia de suero del paciente. La presencia de anticuerpos neutralizantes anti-EPO o anti-metoxipolietilenglicol epoetina beta reduce o suprime la proliferación celular. Desde Junio de 2016, sólo la prueba ELISA para anticuerpos de unión anti-EPO se realiza para confirmar el diagnóstico en casos de sospecha de AEAB mediada por PRCA reportados espontáneamente (es decir, fuera del entorno del ensayo clínico), ya que esta prueba tiene una mayor sensibilidad que la de anticuerpos neutralizantes y es suficiente para confirmar el diagnóstico. Todos los enfoques de pruebas continuarán para los pacientes involucrados en estudios clínicos.

### ***Referencias bibliográficas***

Un breve resumen indica los aspectos principales de las publicaciones que se agrupan de a modo de una guía práctica y básica para la evaluación del paciente.

### ***Orientación práctica y básica sobre la evaluación del paciente***

- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section I. Anaemia evaluation) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii2-ii5.
  - Cuáles pacientes deben ser evaluados y cuándo deben comenzar los estudios de laboratorio y gabinete.
  - Investigaciones para estudios de laboratorio y gabinete apropiados para la anemia en la enfermedad renal crónica.
  - El diagnóstico de la anemia renal.
- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section IV. Failure to respond to treatment) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii32-ii36.
  - Fallo para alcanzar o mantener la hemoglobina meta.
  - Criterios para sospechar una aplasia eritrocitaria pura por anticuerpos anti-eritropoyetina (AEAB mediada por PRCA).
  - Criterios para confirmar una AEAB mediada por 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.

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL).Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)**

**Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**

- Recomendaciones para el abordaje diagnóstico que incluyen discusiones sobre hallazgos potenciales

### ***Otras lecturas / Estas publicaciones están disponibles bajo petición***

- Bennett CL., Luminari S. et al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. N. Engl. J. Med., September 30, 2004; 351(14): 1403-1408.
  - Descripción de una colección mundial de informes de AEAB mediada por PRCA que enfatiza en la necesidad de contar con reportes espontáneos por médicos con el fin de documentar un cambio en la tasa de ocurrencia.
- 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.
  - Información sobre el tratamiento y el seguimiento a largo plazo de 191 pacientes con AEAB mediada por 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.
  - Caracterización clínica de 13 pacientes con AEAB mediada por PRCA.
- Eckardt K-U., Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 865-869.
  - Diagnóstico, causas de AEAB mediada por PRCA.
- Rossert J., Casadevall N. et al. Anti-Erythropoietin Antibodies and Pure Red Cell Aplasia. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 398-406.
  - Diagnóstico, ensayos, epidemiología, factores de riesgo.
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20 (Suppl 6):vi3-9.
  - Consecuencias de la formación de anticuerpos.
- Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects. Clin Ther 2002; 24:1720-1740.
  - Efectos de los anticuerpos sobre la producción endógena de proteínas, efectos clínicos de los anticuerpos, factores que influyen la inmunogenicidad.

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL).Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)**

**Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**

### ***Otras referencias mencionadas en el texto***

- 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.

**Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL). Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a [argentina.informacion\\_medica@roche.com](mailto:argentina.informacion_medica@roche.com) o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243)**

**Para obtener información acerca del prospecto de MIRCERA visitar la sección de productos de la página [www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)  
Impreso en la República Argentina, 2017. Sin valor comercial.**