

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Bendamustine Stada przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Bendamustyna jest stosowana pojedynczo (w monoterapii) lub w połączeniu z innymi lekami w leczeniu pacjentów³

- z przewlekłą białaczką limfocytową (chronic lymphocytic leukemia- CLL), którzy nie mogą przyjmować fludarabiny;
- z chłoniakami nieziarniczymi (non-Hodgkin's lymphoma- NHL) o powolnym przebiegu, którzy nie reagowali lub zbyt krótko reagowali na wcześniejsze leczenie rytuksymabem;
- ze szpiczakiem mnogim (multiple myeloma- MM), u których nie można stosować chemioterapii wysokodawkowej z przeszczepem komórek macierzystych i którzy nie mogą przyjmować talidomidu czy bortezomibu.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa to rodzaj nowotworu, który rozwija się z limfocytów (komórek limfatycznych) w szpiku kostnym. Następnie rozszerza się na krew. Komórki białaczkowe wykazują tendencję do akumulacji z czasem. U wielu osób objawy pojawiają się dopiero po upływie co najmniej kilku lat. Z czasem choroba może również zaatakować inne części ciała, w tym węzły chłonne, wątrobę i śledzionę. W porównaniu z innymi nowotworami CLL rozwija się powoli. Zachorowania na CLL stanowią 1/3 wszystkich zachorowań na białaczkę¹. Jest to najczęstszy rodzaj białaczki w świecie zachodnim. Wskaźnik zachorowalności na tę chorobę wynosi 4,2/100 000/rok. Wskaźnik ten zwiększa się do >30/100 000/rok u osób w wieku >80 lat. Mediana wieku w chwili rozpoznania choroby wynosi 72 lata. Opisuje się, że jedynie ok. 10% chorych na CLL ma mniej niż 55 lat. Ryzyko zachorowania jest nieco większe u mężczyzn niż u kobiet⁹. Takie czynniki, jak CLL w wywiadzie rodzinnym, mogą zwiększać ryzyko¹.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

Chłoniak nieziarniczy jest nowotworem atakującym limfocyty w układzie limfatycznym. Istnieją różne rodzaje chłoniaków nieziarniczych: o wysokim stopniu złośliwości, czyli agresywne (szybko rosnące) i o niskim stopniu złośliwości, czyli o powolnym przebiegu (wolno rosnące). Choroba ta może rozwinąć się u każdej osoby. Większość zachorowań występuje u osób w wieku powyżej 60 lat. Są one częstsze u mężczyzn niż u kobiet¹⁰. Oblicza się że w roku 2012 NHL rozwinął się u ok. 7 na każdych 100 000 osób w Europie⁸.

Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi to nowotwór zbudowany ze złośliwych komórek plazmatycznych. Prawidłowe komórki plazmatyczne występują w szpiku kostnym i stanowią ważny element układu immunologicznego. Gdy komórki plazmatyczne ulegną transformacji nowotworowej i mnożą się w sposób niekontrolowany, mogą utworzyć guz zwany plazmocytomą. Guzy te na ogół rozwijają się w kościach, jednak rzadko są też wykrywane w innych tkankach. Jeżeli u pacjenta występuje więcej niż jeden taki guz, wówczas rozpoznaje się szpiczaka mnogiego². Szpiczak mnogi jest drugą co do częstości postacią złośliwego nowotworu krwi w świecie zachodnim po NHL. Stanowi około 10% złośliwych nowotworów hematologicznych i 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Jest to choroba rozwijająca się w późniejszym okresie życia – 98% chorych jest w wieku 40 lub więcej lat⁵. W Stanach Zjednoczonych ryzyko pojawienia się szpiczaka mnogiego w okresie całego życia wynosi 1 do 143 (0,7%).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wskazanie do stosowania bendamustyny w przewlekłej białaczce limfocytowej oparte jest na wynikach jednego badania otwartego (w którym zarówno pacjenci, jak i badacze wiedzieli, który rodzaj leczenia stosowano). W badaniu tym wzięło udział 319 nieleczonych wcześniej chorych na CLL, którzy

Plan Zarządzania Ryzykiem

Chlorowodorek bendamustyny, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

wymagali leczenia. Otrzymywali bendamustynę lub chlorambucyl (inny lek stosowany w leczeniu CLL). U pacjentów otrzymujących bendamustynę okres stopniowego pogarszania się CLL był dłuższy niż u pacjentów otrzymujących chlorambucyl (21,5 wobec 8,3 miesiąca)⁴.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

Wskazanie do stosowania bendamustyny w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu jest oparte na wynikach dwóch badań klinicznych. W jednym z tych badań zastosowano bendamustynę w monoterapii u 100 pacjentów z NHL o powolnym przebiegu, z opornością na rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Ogólny wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej (tj. stopień zmniejszenia wielkości guza) wynosił 75%. W drugim z badań wzięło udział 77 pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność wcześniejszego leczenia rytuksymabem, progresję guza w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia lub określone działania niepożądane. Ogólny wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej wynosił 76%, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 5 miesięcy⁴.

Szpiczak mnogi

W jednym badaniu wykazano, że bendamustynę można stosować w leczeniu szpiczaka mnogiego. W badaniu tym wzięło udział 131 pacjentów z zaawansowaną postacią choroby. Leczenie bendamustyną w połączeniu z prednizonem (BP) porównywano z leczeniem melfalanem i prednizonem (MP). W przypadku pacjentów stosujących schemat BP pogorszenie następowało później niż w przypadku pacjentów stosujących schemat MP (15 wobec 12 miesięcy). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 14 miesięcy w przypadku leczenia wg schematu BP i 9 miesięcy w przypadku leczenia wg schematu MP. Czas trwania remisji (okresu bez choroby) wynosił 18 miesięcy w przypadku schematu BP i 12 miesięcy w przypadku schematu MP⁴.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Brak jest doświadczeń lub istnieją jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem bendamustyny u osób z różnych grup rasowych, dzieci i młodzieży, pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i kobiet w ciąży.

VI.2.4 Podsumowanie zagrożeń bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyko

| Ryzyko | Dostępne informacje | Możliwość zapobiegania |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ciężkie reakcje alergiczne (reakcja anafilaktyczna i reakcja rzekomoanafilaktyczna) | Reakcje te występują rzadko. Mogą się pojawiać u maksymalnie 1 na 1 000 osób w trakcie leczenia bendamustyną. Reakcja anafilaktyczna i reakcje rzekomoanafilaktyczne to typy reakcji alergicznych, które mogą potencjalnie zagrażać życiu. Nie jest możliwe rozróżnienie kliniczne pomiędzy tymi dwoma typami reakcji. Objawy wahają się od łagodnych, np. pokrzywki, do ciężkich, np. obturacji dróg oddechowych, wstrząsu opornego na leczenie ¹¹ . | Nie da się im zapobiec w trakcie pierwszego cyklu leczenia. Jednak po pierwszym cyklu leczenia lekarze powinni zapytać pacjenta o objawy sugerujące wystąpienie odczynów związanych z wlewem świąd i wysypkę skórą). U chorych, u których obserwowano ciężkie reakcje alergiczne, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów w celu zapobieżenia wystąpieniu ciężkich reakcji w kolejnych cyklach leczenia. |
| Zaburzenia serca • Zaburzenia czynności (dysfunkcja) serca: kołatania serca (uczucie mocnego lub szybkiego bicia serca), dławica piersiowa (rodzaj | Kołatania serca, dławica piersiowa i arytmia stanowią częste działania niepożądane, które mogą występować u maksymalnie 1 na 10 osób leczonych bendamustyną. Wysiłek osierdziowy jest niezbyt | Pacjenci muszą poinformować lekarza, jeśli cierpią na chorobę serca (np. zawał serca, ból w klatce piersiowej, ciężkie zaburzenia rytmu serca). Lekarz powinien kontrolować stężenie potasu we |

Plan Zarządzania Ryzykiem

Chlorowodorek bendamustyny, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

| Ryzyko | Dostępne informacje | Możliwość zapobiegania |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>bólu w klatce piersiowej spowodowanego zmniejszeniem napływu krwi do mięśnia sercowego)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia rytmu serca (arytmia) • nagromadzenie płynu w worku osierdziowym, wyciekanie płynu do przestrzeni osierdziowej (wysiłek osierdziowy) • przyspieszenie częstości rytmu serca (częstoskurcz) • zawał serca • niewydolność serca | <p>częstym działaniem niepożądanym, które może występować u maksymalnie 1 na 100 osób. Częstoskurcz, zawał serca i niewydolność serca są bardzo rzadkimi działaniami niepożądanymi, które mogą występować u maksymalnie 1 na 10 000 osób.</p> | <p>krwi i zastosować suplement potasu, gdy stężenie to będzie mniejsze niż 3,5 mEq/l. Dodatkowo lekarz musi wykonać badanie elektrokardiograficzne.</p> |
| <p>Pomyłkowe wstrzyknięcie leku do tkanki otaczającej naczynie krwionośne (podanie pozanaczyniowe)</p> | <p>Bardzo rzadko (u maksymalnie 1 na 10 000 osób) po niezamierzonym wstrzyknięciu leku do tkanki poza naczyniem krwionośnym (podaniu pozanaczyniowym) obserwowano zmiany tkankowe skóry (martwicę). Objawem podania leku poza naczynie krwionośne może być uczucie pieczenia w miejscu wkłucia igły. Konsekwencją podania leku w ten sposób może być ból i złe gojenie skóry.</p> | <p>Lekarz lub pielęgniarka powinni natychmiast przerwać wstrzykiwanie leku poza naczynie i po krótkiej aspiracji/ odesaniu wstrzykniętego płynu powinni wyjąć igłę. Następnie należy schłodzić okolicę, w której doszło do wynaczynienia leku. Zalecane jest także uniesienie kończyny górnej. Dodatkowe zabiegi lecznicze, np. podanie glikokortykosteroidów, nie przynoszą jednoznacznych korzyści.</p> |
| <p>Ciężkie problemy z wątrobą (niewydolność wątroby)</p> | <p>U niektórych osób stosujących bendamustynę obserwowano problemy z wątrobą. Zwiększenia niektórych parametrów oznaczanych w krwi, np. aktywności enzymów wątrobowych AspAT/AlAT, aktywności enzymu fosfatazy zasadowej lub stężenia barwnika żółci (bilirubiny), wskazują na uszkodzenie wątroby. Te zmiany wyników badań laboratoryjnych mogą występować u maksymalnie 1 na 10 osób przyjmujących bendamustynę.</p> | <p>Osoby, u których doszło już do uszkodzenia komórek czynnościowych wątroby (stwierdzono ciężkie zaburzenie czynności wątroby) lub u których występuje zażółcenie skóry lub białkówek oczu spowodowane zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami krwi (żółtaczka), nie powinni rozpoczynać leczenia bendamustyną.</p> |
| <p>Zakażenie (w tym zapalenie płuc i posocznica)</p> | <p>Opisywano występowanie zakażeń, takich jak zapalenie płuc (bardzo rzadko, tj. u maksymalnie 1 na 10 000 osób) i posocznica (rzadko, tj. u maksymalnie 1 na 1 000 osób), w trakcie leczenia bendamustyną. W rzadkich przypadkach zakażenie wiązało się z hospitalizacją, wstrząsem septycznym i zgonem. Pacjenci z neutropenią i (lub) limfopenią leczeni chlorowodorkiem bendamustyny są bardziej podatni na zakażenia.</p> | <p>Pacjenci z mielosupresją wywołaną leczeniem bendamustyną powinni zostać uprzedzeni o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, w tym w przypadku wystąpienia gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakażenia należy bezzwłocznie zastosować właściwe leczenie.</p> |
| <p>Zmniejszona zdolność szpiku kostnego do odnawiania zużytych krwinek (krwinek białych), krwinek czerwonych i płytek krwi (mielosupresja)</p> | <p>Mielosupresja jest częstym działaniem niepożądanym. Może występować u maksymalnie 1 na 10 osób. Zmniejszenia liczby krwinek, w tym np. zmniejszenie liczby krwinek białych (leukocytopenia), zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość) i zmniejszenie</p> | <p>Należy skontrolować stężenie hemoglobiny oraz liczbę krwinek białych i płytek we krwi przed rozpoczęciem leczenia bendamustyną, przed każdym kolejnym kursem leczenia i w okresach przerwy pomiędzy kursami leczenia.</p> |

Plan Zarządzania Ryzykiem
Chlorowodorek bendamustyny, proszek do sporządzania
koncentratu roztworu do infuzji

| Ryzyko | Dostępne informacje | Możliwość zapobiegania |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>liczby krwinek zawierających czerwony barwnik (hemoglobinę), to bardzo częste działania niepożądane, które mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutropenia) i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może spowodować bladość skóry i osłabienie z dusznością (niedokrwistość), stanowią częste działania niepożądane. Zaburzona czynność szpiku kostnego powraca na ogół do normy po leczeniu. Zahamowanie czynności szpiku kostnego zwiększa ryzyko zakażeń.</p> | |
| Ciężkie odczyny skórne | <p>Odczyny skórne występowały u niektórych pacjentów leczonych bendamustyną w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Te odczyny skórne mogą się nasilać w trakcie kontynuacji leczenia.</p> <p>U niewielkiej liczby chorych rozwinęły się ciężkie odczyny skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona i zespół toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka) w trakcie leczenia bendamustyną w skojarzeniu z innymi lekami (tj. z allopurynolem oraz z allopurynolem połączonym z rytuksymabem).</p> <p>Czasami nie jest jasne, czy reakcje te są wywoływane przez samą bendamustynę, czy przez inne leki stosowane przez pacjenta.</p> | <p>W przypadku nasilania się odczynów skórnych leczenie bendamustyną należy odroczyć lub przerwać. Jeżeli lekarz uzna, że przyczyną ciężkiego odczynu skórniego jest stosowanie bendamustyny, należy przerwać leczenie.</p> |
| Powikłanie spowodowane rozkładem martwych komórek nowotworowych we krwi (zespół rozpadu guza) | <p>Jeśli nowotwór u pacjenta jest bardzo ciężki, organizm może nie nadążać z usuwaniem wszystkich produktów przemiany materii powstających z umierających komórek nowotworowych. To powikłanie nazywa się zespołem rozpadu guza i występuje często. Może się pojawiać u maksymalnie 1 na 10 osób w trakcie leczenia bendamustyną. Bez leczenia zespół ten może prowadzić do niewydolności nerek i problemów z sercem w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny. Może być śmiertelny.</p> | <p>Jeśli u pacjenta pojawi się ból w boku, krew w moczu lub zmniejszenie wydalania moczu, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Środki zapobiegawcze obejmują picie dużej ilości płynów i wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu oraz kwasu moczowego. Lekarz może rozważyć zalecenie allopurynolu w trakcie pierwszego tygodnia lub pierwszych dwóch tygodni leczenia bendamustyną, jednak nie jest to standardem postępowania, ponieważ odnotowano kilka przypadków ciężkich odczynów skórnych w trakcie stosowania bendamustyny w skojarzeniu z allopurynolem.</p> |

Istotne potencjalne ryzyko

| Ryzyko | Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Uszkodzenie nerek (toksyczność) | U pacjentów stosujących bendamustynę, u których wystąpi zespół rozpadu |

Plan Zarządzania Ryzykiem

Chlorowodorek bendamustyny, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

| Ryzyko | Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| nerkowa) | guza (zob. tabela podsumowująca istotne zidentyfikowane ryzyko) i którzy nie będą leżeni, może rozwinąć się niewydolność nerek. Również w badaniach z udziałem zwierząt laboratoryjnych wykazano możliwość wystąpienia toksyczności nerkowej bendamustyny. |
| Nowe choroby nowotworowe (wtórne guzy) | U niektórych pacjentów rozwijały się nowe rodzaje nowotworów po leczeniu bendamustyną. Ponieważ bendamustyna powoduje uszkodzenie DNA, istnieje możliwość rozwoju wtórnych nowotworów indukowanych leczeniem. Wtórne nowotwory obserwowano u maksymalnie 4% chorych ⁷ otrzymujących bendamustynę, przy czym należą do nich zespół mielodysplastyczny, zespoły mieloproliferacyjne, ostra białaczka szpikowa oraz rak odoskrzelowy płuca. Ich związek z leczeniem bendamustyną nie został ustalony. |

Brakujące informacje

| Ryzyko | Dostępne informacje |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wpływ na ludzi z różnych grup rasowych | Przydatne jest zbieranie dodatkowych informacji na temat stosowania bendamustyny u osób z różnych grup etnicznych, ponieważ osoby takie mogą różnie reagować na leki. |
| Stosowanie u dzieci i młodzieży | Nie badano działania bendamustyny u dzieci i młodzieży. |
| Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek | Doświadczenia z leczeniem bendamustyną u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są ograniczone. |
| Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (ciężka niewydolność wątroby, stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl) | Nie badano stosowania bendamustyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (z uszkodzeniem komórek czynnościowych wątroby). Dlatego u tych pacjentów nie należy stosować bendamustyny. |
| Stosowanie u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią | <u>Ciąża</u> Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem bendamustyny u kobiet w ciąży. Bendamustyna może jednak powodować uszkodzenia genetyczne i powodowała wady wrodzone w badaniach na zwierzętach. Z tego względu bendamustyny nie należy stosować u kobiet w ciąży, o ile lekarz nie uzna, że jest to absolutnie konieczne. Kobiety w wieku reprodukcyjnym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia bendamustyną. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia bendamustyną, powinna natychmiast poinformować o tym fakcie lekarza oraz poddać się badaniom genetycznym. <u>Karmienie piersią</u> Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem bendamustyny u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy bendamustyna przenika do mleka kobiecego. Z tego powodu bendamustyny nie należy stosować u kobiet w okresie karmienia piersią. Jeżeli leczenie bendamustyną jest w tym okresie konieczne, pacjentka musi zaprzestać karmienia piersią. |

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

W odniesieniu do każdego leku opracowano charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych osób z fachowego personelu medycznego szczegółowe informacje na temat stosowania leku, związanych z tym zagrożeń oraz zaleceń mających na celu ich zminimalizowanie. Skrócona wersja tych informacji przedstawiona potocznym językiem jest przekazywana w postaci ulotki dołączonej do opakowania (*package leaflet*, PL). Działania opisane w tych dokumentach są nazywane rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka. W przypadku tego leku nie są stosowane dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie zaplanowano badań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy. Jest to pierwszy RMP dotyczący produktu leczniczego Wnioskodawcy – chlorowodoru bendamustyny, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

CZĘŚĆ VII: Załączniki do RMP

| Załączniki do planu zarządzania ryzykiem | |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Załącznik 2 | M1.8.2_01_02.RMP.NUS.35798 ChPL |
| Załącznik 3 | Załącznik 3 – Status dopuszczenia do obrotu na świecie w podziale na poszczególne kraje |

Piśmiennictwo

- American Cancer Society. Leukemia-Chronic Lymphocytic (wydanie z dnia 24 lipca 2014 r.). <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia-chronic-lymphocytic-what-is-cll>. Data odwiedzenia witryny: 05.09.2014 r.
- American Cancer Society. Multiple Myeloma (wydanie z dnia 06 lipca 2014 r.). <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003121-pdf.pdf>. Data odwiedzenia witryny: 05.09.2014 r.
- Astellas Pharma GmbH. Levact - Package leaflet (data ostatniej aktualizacji: lipiec 2010 r.). http://www.medicines.org.uk/emc/PIL_23428.latest.pdf. Data odwiedzenia witryny: 18.11.2014 r.
- Astellas Pharma GmbH. Levact - Summary of Product Characteristics (data ostatniej aktualizacji: 16 lipca 2014 r.). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1412572662539.pdf>. Data odwiedzenia witryny: 17.11.2014 r.
- Collins, C. D.** Multiple myeloma. Cancer Imaging 2010; 10 20-31
- Danish Health and Medicines Authority.** RMS DAY 70 DRAFT ASSESSMENT REPORT - RMP ASSESSMENT - Powder for concentrate for solution for infusion 2.5 mg/ml (Bendamustine Hydrochloride) (DK/H/2409-2416, 2418-2419/001/DC).2014;
- Elefante A and Czuczman S.** Bendamustine for the treatment of indolent non-hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Am J Health Syst Pharm 2010; 67: 713-723
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., and Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] (2013). http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Data odwiedzenia witryny: 20.11.2014 r.
- Patient.co.uk. Chronic Lymphocytic Leukaemia (data wydania: 5 listopada 2012 r.). <http://www.patient.co.uk/doctor/chronic-lymphocytic-leukaemia-pro>. Data odwiedzenia witryny: 05.09.2014 r.
- Patient.co.uk. Non-Hodgkin's Lymphoma (data wydania: 13 listopada 2012 r.). <http://www.patient.co.uk/pdf/4882.pdf>. Data odwiedzenia witryny: 05.09.2014 r.
- The Merck Manual. Anaphylaxis (data wydania: listopad 2012 r.). http://www.merckmanuals.com/professional/immunology_allergic_disorders/allergic_autoimmune_and_other_hypersensitivity_disorders/anaphylaxis.html?qt=anaphylaxis&alt=sh. Data odwiedzenia witryny: 07.11.2013 r.