

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Bortezomib Glenmark przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi jest nowotworem komórek plazmatycznych (rodzaj białych krwinek), w którym zmienione nowotworowo komórki plazmatyczne rozmnażają się w sposób niekontrolowany w szpiku kostnym, a czasami w innych częściach ciała. Średni wiek chorych na szpiczaka mnogiego wynosi 65 lat. Choć jego przyczyna nie jest pewna, zwiększone występowanie szpiczaka mnogiego u bliskich krewnych wskazuje, że dziedziczność odgrywa rolę. Ekspozycja na promieniowanie uważana jest za możliwą przyczynę, jak również ekspozycja na benzen i inne rozpuszczalniki⁴.

Komórki plazmatyczne tworzą mniej niż 1% komórek w szpiku kostnym. W szpiczaku mnogim zazwyczaj większość elementów szpiku kostnego stanowią komórki rakowe. Nadmiar tych nowotworowych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym prowadzi do zwiększonego wytwarzania białek, które hamują rozwój innych prawidłowych elementów szpiku kostnego, w tym krwinek białych, czerwonych krwinek i płytek krwi (cząstek podobnych do komórek, które pomagają ciału tworzyć zakrzepy krwi)⁴.

Grupa nowotworowych komórek plazmatycznych rozwija się w nowotwór w obrębie kości. Komórki rakowe wydzielają również substancje, które powodują utratę kości, najczęściej w kości miednicy, kręgosłupa, żeber i czaszki. Nierzadko nowotwory te rozwijają się w obszarach innych niż kości, zwłaszcza płuc, wątroby i nerek⁴.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Proteasom jest „maszyną” degradującą białka w komórce, która rozkłada rozmaite białka do małych cząsteczek zwanych polipeptydami i aminokwasami. Poprzez zaburzenie funkcji proteasomu, bortezomib może prowadzić do śmierci komórek rakowych. Bortezomib jest stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku powyżej 18 lat³.

U wcześniej nieleczonych pacjentów, otrzymujących bortezomib w połączeniu z melfalanem i prednizonem, średni czas przeżycia bez nasilenia się objawów choroby wyniósł 20,7 miesięcy. U pacjentów przyjmujących jedynie melfalan i prednizon czas przeżycia bez nasilenia się objawów choroby wyniósł 15,0 miesięcy³.

U wcześniej leczonych pacjentów, przyjmujących bortezomib, czas przeżycia bez nasilenia się objawów choroby wyniósł średnio 6,2 miesiąca, w porównaniu z 3,5 miesiąca w przypadku pacjentów stosujących jedynie deksametazon³.

W badaniu, w którym lek bortezomib we wstrzyknięciach podskórnych porównywano z lekiem bortezomib we wstrzyknięciach dożylnych, wykazano, że odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź częściową lub całkowitą na leczenie, był taki sam (42%) dla obydwu dróg podawania, tj. podskórnej lub dożylnej³.

Badania wykazały również korzyści płynące ze stosowania połączeń zawierających bortezomib u pacjentów, którzy kwalifikowali się do wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepu komórek macierzystych. W jednym z tych badań skuteczność leczenia bortezomibem z deksametazonem porównywano z leczeniem standardowymi połączeniami innych leków przeciwnowotworowych. U około 15% pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie bortezomibem z deksametazonem w porównaniu z 6% pacjentów, którym podawano standardowe połączenia. W innym badaniu, u 49% pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie bortezomibem z talidomidem i deksametazonem w porównaniu z około 26% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie bortezomibem w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, i 17% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie talidomidem i deksametazonem³.

Połączenie bortezomib-deksametazon okazało się również skuteczne wśród pacjentów z nasilającymi się objawami choroby, u których wystąpił jej nawrót lub nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej jedno inne leczenie, około 70% pacjentów odpowiedziało na leczenie połączeniem bortezomib-deksametazon³.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie przeprowadzono formalnych badań właściwości farmakologicznych i ustalonej dawki bortezomibu w połączeniu z deksametazonem i talidomidem w indukcji leczenia pacjentów z drugim pierwotnym nowotworem. Ostrzeżenia są zawarte w punkcie 4.4 proponowanej ChPL.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Ostra choroba płuc (Ostra rozlana naciekowa choroba płuc)	Ostra rozlana naciekowa choroba płuc jest pojęciem stosowanym do opisu różnych zaburzeń, które dotyczą przestrzeni śródmiąższowej płuc, tj. tkanki i przestrzeni wokół pęcherzyków płucnych. Są to zaburzenia mające wpływ na płuca, które powodują, że organizm nie otrzymuje wystarczającej ilości tlenu. Ostra rozlana naciekowa choroba płuc może wystąpić u 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib. Objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu, duszność, zadyszkę bez wykonywania ćwiczeń fizycznych, spłycenie oddechu, trudności w oddychaniu lub zatrzymanie oddychania, świszczący oddech.	Nie należy podawać bortezomibu pacjentom z ostrą chorobą płuc.
Reakcje alergiczne (Ostre reakcje	U 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib mogą wystąpić reakcje alergiczne. Mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne	Produktu bortezomib nie wolno stosować u osób, u których

nadwrażliwości)	(wstrząs anafilaktyczny) z objawami takimi jak: trudności w oddychaniu, ból lub ucisk w klatce piersiowej i/lub uczucie zawrotów głowy/omdlenia, silny świąd skóry lub wystające guzki na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka i/lub gardła co może powodować trudności w przelękaniu i zapaść.	występuje alergia na bortezomib lub którykolwiek składnik produktu.
Uszkodzenie nerwów kontrolujących takie narządy jak pęcherz, oczy, jelita, serce i naczynia krwionośne (Neuropatia autonomiczna)	U 1 na 1000 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić neuropatia autonomicznego układu nerwowego – hipotonia ortostatyczna, tj. niskie ciśnienie krwi, nagle obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas powstawania, które może prowadzić do omdleń.	Zaleca się pacjentowi unikać gwałtownego wstania gdy mają niskie ciśnienia krwi/spada im ciśnienie.
Niewydolność serca (Niewydolność krążenia)	Niewydolność serca to stan, w którym serce pompuje za mało krwi, co prowadzi do zmniejszonego przepływu krwi, zastoju krwi w żyłach i płucach, a także innych zmian, które mogą dalej osłabić serce. Leczenie bortezomibem może spowodować lub nasilić problem zaburzenia rytmu i niewydolności serca; objawy mogą obejmować ucisk w klatce piersiowej lub ból, kołatanie, obrzęk kostek lub stóp, duszność. Zgłaszano niewydolność serca (u 1 na 100 pacjentów) podczas leczenia bortezomibem.	Pacjenci, u których istnieje możliwość wystąpienia choroby serca lub pacjenci z istniejącą chorobą serca powinni być uważnie obserwowani.
Uszkodzenie wątroby spowodowane przez lek, substancję chemiczną lub inną (Hepatotoksyczność)	U 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić działanie hepatotoksyczne. Objawy różnią się w zależności od stopnia ekspozycji, a tym samym stopnia uszkodzenia wątroby. Niewielkie uszkodzenie wątroby może wywołać niewiele objawów, o ile w ogóle, podczas gdy poważne uszkodzenie może skutkować jej niewydolnością. Objawy problemów z wątrobą obejmują żółtaczka oraz zmiany enzymów wątrobowych wykrywane w badaniach krwi.	Należy ściśle kontrolować czynność wątroby u pacjentów, u których występują zaburzenia wątroby.
Półpasiec (Wirus herpes zoster)	Herpes zoster, powszechnie znany jako półpasiec, jest chorobą wirusową charakteryzującą się bolącą wysypką na skórze. Występuje w podłużnych pasmach lub w postaci obszaru na jednej stronie ciała (lewej lub prawej). Półpasiec może rozwinąć się u 1 na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib.	Zarówno pacjenci jak i lekarze powinni obserwować wczesne objawy półpaśca.
Niski poziom	Bortezomib może spowodować niski poziom	Należy regularnie

neutrofili, rodzaju białych krwinek odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń (Neutropenia i neutropenia związana z infekcją)	białych krwinek (komórek odpowiedzialnych z zwalczanie zakażeń). U więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib może wystąpić zmniejszenie liczby białych krwinek. Jeżeli liczba białych krwinek jest niska, istnieje zwiększone ryzyko infekcji.	badać krew przed i w trakcie leczenia bortezomibem. Poinformuj lekarza jeżeli pojawi się gorączka lub uważasz, że masz infekcję.
Uszkodzenie nerwu wzrokowego [Neuropatia wzrokowa oraz zaburzenie widzenia różnego stopnia (do utraty wzroku włącznie)]	Neuropatia wzrokowa odnosi się do uszkodzenia nerwu wzrokowego. Głównym objawem jest utrata widzenia, z kolorami delikatnie rozmytymi w chorym oku i innymi zaburzeniami widzenia. U 1 na 1000 pacjentów przyjmowanie bortezomibu może przyczynić się do rozwinięcia się neuropatii.	Zaleca się uważną obserwację pacjenta pod kątem objawów zaburzeń widzenia.
Choroba atakująca worek okołosercowy (Choroba osierdzia)	Osierdzie jest cienkim łącznotkankowym workiem, który otacza serce. U 1 na 100 pacjentów przyjmowanie bortezomibu może powodować zapalenie osierdzia, w tym wysięk osierdziowy, tj. nadmiar płynu wokół serca.	Nie należy podawać bortezomibu pacjentom cierpiącym na chorobę osierdzia.
Uszkodzenie nerwów rąk i stóp [Neuropatia obwodowa (w tym paraliż)]	Leczenie bortezomibem jest powszechnie (u więcej niż 1 na 10 pacjentów) związane z neuropatią obwodową, głównie czuciową. Objawy neuropatii obwodowej mogą obejmować nadwrażliwość, drętwienia, mrowienia lub uczucie pieczenia skóry, ból rąk lub stóp spowodowane uszkodzeniem nerwu lub osłabieniem. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia.	Należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej u pacjentów otrzymujących bortezomib w połączeniu z talidomidem. Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu.
Odwracalna choroba mózgu [Zespół tylnej odwracalnej]	Zgłaszano przypadki wystąpienia odwracalnej choroby mózgu, zwanej zespołem PRES, u 1 na 100 pacjentów leczonych produktem	U osób, u których wystąpi PRES zaleca się odstawienie

encefalopatii (ang. <i>Posterior reversible encephalopathy syndrome -PRES</i>)]	bortezomib. Zespół PRES może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, zmęczenie, splątanie, ślepotę lub inne zaburzenia widzenia. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. Magnetic Resonance Imaging).	produktu bortezomib.
Podwyższone ciśnienie krwi w tętnicy płucnej (Nadciśnienie płucne)	Wśród pacjentów otrzymujących bortezomib w rzadkich przypadkach (1 na 1000 pacjentów) zgłaszano występowanie nadciśnienia płucnego. Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Objawy obejmują kaszel, duszność, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu.	Pacjenci powinni poinformować lekarza(y) w przypadku pojawienia się kaszlu, duszności, świszczącego oddechu lub trudności w oddychaniu. U pacjentów, u których wystąpi nadciśnienie płucne należy odstawić bortezomib.
Niski poziom płytek krwi i zaburzenia krwawienia (Trombocytopenia i trombocytopenia związana z krwawieniem)	U więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących bortezomib może dojść do zmniejszenia liczby płytek krwi. W przypadku bardzo niskiego poziomu płytek krwi istnieje zwiększone ryzyko krwawienia, które może powodować skłonność do siniaków lub krwawień niebędących następstwem urazu (np. krwawienia z jelit, żołądka, ust i dziąseł lub krwotok w mózgu, czy z wątroby).	Należy regularnie wykonywać badania krwi przed oraz w trakcie leczenia preparatem bortezomib. W przypadku bardzo małej liczby płytek krwi lekarz może zalecić transfuzję płytek lub zmianę dawki i/lub schematu leczenia preparatem bortezomib.
Powikłania związane z rozpadem komórek nowotworowych (Zespół rozpadu guza)	Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. U 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib może pojawić się zespół rozpadu guza spowodowany przez produkty rozpadu obumierających komórek nowotworowych, których zawartość uwalniana jest do krwioobiegu. Powoduje to zwiększenie stężenia potasu, fosforanu i zmniejszenie stężenia wapnia. Dochodzi do neuropatii moczanowej i ostrej niewydolności nerek.	Dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Lekarz powinien monitorować krew i mocz pod kątem objawów tego zespołu. Jeżeli zespół rozpadu guza wystąpi, lekarz podejmie odpowiednie leczenie.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zespół Guillaina-Barrégo	Zgłaszano Zespół Guillaina-Barrégo u pacjentów leczonych produktem bortezomib ¹ . Brak wystarczających danych na temat związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem produktu bortezomib i wystąpieniem Zespołu Guillaina-Barrégo.
Lek/Błędy związane z wydawaniem leku	<p><u>Instrukcja dotycząca podawania podskórnego</u></p> <p>Bortezomib jest produktem cytotoksycznym. Podczas obchodzenia się z lekiem i przygotowywania do użycia należy zachować ostrożność. Bortezomib w dawce 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnym, zaś bortezomib w dawce 1 mg podaje się wyłącznie dożylnie. Produktu bortezomib nie wolno podawać do płynu rdzeniowego (dooponowo).</p> <p><u>Pomyłka w zastosowaniu nieprawidłowych schematów w warunkach indukcji przeszczepienia</u></p> <p>Bortezomib podany dożylnie w połączeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem jest wskazany w indukcji leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim przed wysokodawkową chemioterapią w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Dwie terapie skojarzone w schemacie indukcji przeszczepień (bortezomib z deksametazonem, bortezomib z deksametazonem i talidomidem) różnią się pod względem długości trwania cyklu leczenia i liczby cykli. Dalsze instrukcje dotyczące przepisywania i podawania, w tym długości i liczby cykli, znajdują się w materiałach edukacyjnych.</p>
Inne choroby mózgu i rdzenia kręgowego (Inne zaburzenia centralnego układu nerwowego)	Inne zaburzenia centralnego układu nerwowego (takie jak encefalopatia) obserwowano u pacjentów leczonych produktem bortezomib.
Ciężka infekcja mózgu (Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, ang. <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy - PML</i>)	PML jest rzadką infekcją mózgu powodowaną przez wirus zwany wirusem Johna Cunninghama (JC). Bardzo rzadko stwierdzano PML i zgon u pacjentów leczonych produktem bortezomib. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki produktu bortezomib. Objawy mogą pojawiać się stopniowo i zwykle narastają. Różnią się w zależności od tego, która część mózgu jest zakażona. Utrata pamięci, kłopoty z logicznym myśleniem, trudności w chodzeniu lub utrata wzroku. Mogą to być objawy poważnego

	zakażenia mózgu i lekarz może zasugerować przeprowadzenie dalszych badań oraz obserwację. Należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe objawy neurologiczne lub pogorszenie obecnych, lub objawy wskazujące na PML. W razie rozpoznania PML, należy odstawić bortezomib.
Zaburzenia rytmu serca	W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie, EKG). Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmianą w EKG, a stosowaniem bortezomibu. U 1 na 100 pacjentów przyjmujących bortezomib mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Drugi pierwotny nowotwór w indukcji leczenia deksametazonem i talidomidem	Brak odpowiednich danych dotyczących związku drugiego pierwotnego nowotworu ze stosowaniem produktu bortezomib w połączeniu z deksametazonem i talidomidem. Dodatkowo, drugi pierwotny nowotwór należy do zidentyfikowanego ryzyka talidomidu.
Stosowanie u pacjentów z chorobami serca	Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu bortezomib u pacjentów z chorobami serca. Jednakże, podczas leczenia bortezomibem obserwowano niewydolność serca. Pacjenci z czynnikami ryzyka wystąpienia lub istniejącej niewydolności serca powinni być uważnie obserwowani.
Stosowanie u pacjentów ze stopniem sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)>2	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) jest próbą określenia stanu ogólnego i jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową. Nie prowadzono badań nad Bortezomibem u pacjentów ze stanem sprawności według ECOG>2.

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

Materiały szkoleniowe dla przedstawicieli opieki zdrowotnej dotyczące przepisywania, wydawania, stosowania lub podawania produktu bortezomib zostaną udostępnione w fazie procedury narodowej.

Materiały szkoleniowe będą zawierać²:

1. Książeczkę opisującą przygotowanie, dawkowanie i podawanie produktu
2. Plakat opisujący przygotowanie produktu
3. Zasady zmiany dawki
4. Wykres schematów indukcji przeszczepień.

Książeczka opisująca przygotowywanie, dawkowanie i podawanie produktu będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

- produkt bortezomib 3,5 mg można podawać zarówno dożylnie jak i podskórnie, podczas gdy produkt bortezomib 1 mg można podawać tylko dożylnie
- zróżnicowane wymagania przygotowywania produktu do podania dożylnego (IV) lub podskórnego (SC)
- zalecenia dawkowania i przykłady: jak wyliczyć powierzchnię ciała pacjenta oraz objętość odtworzonego produktu bortezomib (zarówno do podania IV jak i SC) wymaganej dla różnych powierzchni ciała (odnośnik do Zasad zmiany dawki)
- metody podawania IV i SC, z informacji o konieczności zmiany miejsc wstrzyknięć podskórnych (SC)
- środki ostrożności przechowywania dla przygotowanego roztworu
- potencjalne ryzyko błędów podania, w tym przedawkowania, niedodawkowania wraz z informacją, że przypadkowe podanie dooponowe skutkowało zgonem
- by zgłaszać każde zdarzenie niepożądane lub błąd w leczeniu występujące podczas podawania produktu bortezomib 3,5 mg.

Plakat opisujący przygotowanie produktu będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

- zróżnicowane wymagania przygotowywania produktu bortezomib 3,5 mg do podania IV lub SC
- konieczność posługiwania się produktem w warunkach sterylnych
- środki ostrożności przechowywania dla przygotowanego roztworu
- porady jak zmniejszyć ryzyko przypadkowej zamiany przygotowanych strzykawek do podania IV i SC
- że produkt bortezomid podaje się tylko we wstrzyknięciach IV lub SC; nie dopuszcza się żadnej innej drogi podania
- że produkt bortezomid 1 mg podaje się tylko we wstrzyknięciach IV

- by zgłaszać każde zdarzenie niepożądane lub błąd w leczeniu występujące podczas podawania produktu bortezomib 3,5 mg.

Zasady zmiany dawki będą zawierać następujące kluczowe informacje:

- narzędzie do wyliczania dawki, które umożliwi przepisującemu lekarzowi podanie wzrostu i wagi pacjenta w celu wyliczenia powierzchni ciała (BSA), a następnie określenia właściwej dawki bortezomibu
- zróżnicowane wymagania przygotowywania produktu do podania dożylnego (IV) lub podskórnego (SC)
- zalecenia dawkowania i przykłady: jak wyliczyć powierzchnię ciała pacjenta oraz objętość odtworzonego produktu bortezomib (zarówno do podania IV jak i SC) wymaganej dla różnych powierzchni ciała.

Wykres schematów indukcji przeszczepień będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

- instrukcje przepisywania i podawania zawierające długości i liczby cykli, w celu zminimalizowania ryzyka błędów wydawania leków, które mogą powstać w związku z obecnością dwóch różnych schematów skojarzonych bortezomibu w warunkach indukcji przeszczepienia (bortezomib plus deksametazon oraz bortezomib plus deksametazon i talidomid).
- przypomnienie pacjentom otrzymującym bortezomib w połączeniu z talidomidem o konieczności przestrzegania programu zapobiegania ciąży talidomidu, w odniesieniu do dodatkowych informacji zawartych w ChPL talidomidu.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie przewiduje się badań nad rozwojem po wprowadzeniu do obrotu.

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

Nie dotyczy.

Odnośniki

1. eHealth me.Review: could Velcade cause Guillain-barre syndrome? (ostatnia modyfikacja listopad 2014). <http://www.ehealthme.com/ds/velcade/guillain-barre+syndrome>. Data odwiedzin strony: 30-7-2014.
2. European Medicines Agency. Velcade®: Assessment report (wydany 21 listopada 2013). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000539/WC500161881.pdf. Data odwiedzin strony: 2013.

3. European Medicines Agency. Velcade®: EPAR summary for the public (ostatnia aktualizacja luty 2014).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000539/WC500048136.pdf. Data odwiedzin strony: 24-7-2014.

4. Merck manuals. Multiple Myeloma (ostatnia modyfikacja styczeń 2014).
[http://www.merckmanuals.com/home/blood_disorders/plasma_cell_disorders/multiple_myeloma.html?qt=Multiple myeloma &alt=sh](http://www.merckmanuals.com/home/blood_disorders/plasma_cell_disorders/multiple_myeloma.html?qt=Multiple+myeloma+&alt=sh). Data odwiedzin strony: 30-7-2014.