

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Bendamustynę stosuje się jako jedyny lek (w monoterapii) lub w połączeniu z innymi lekami w leczeniu pacjentów chorych na³:

- przewlekłą białaczkę limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), u których nie jest wskazane leczenie fludarabiną;
- chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (wolno rosnące) (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL), które nie reagowały lub reagowały zbyt krótko na wcześniejsze leczenie rytuksymabem;
- szpiczaka mnogiego (ang. *multiple myeloma*, MM), w sytuacji gdy stosowanie wysokiej dawki chemioterapii z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych lub stosowanie schematu chemioterapii zawierającej talidomid lub bortezomib nie jest wskazane.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa jest to typ nowotworu, który dotyczy limfocytów (komórek układu odpornościowego) znajdujących się w szpiku kostnym, a następnie również limfocytów krwi. Komórki białaczkowe mają tendencję do tworzenia się przez długi okres, w związku z czym u wielu osób objawy nie występują nawet przez kilka lat. W tym czasie mogą także zaatakować inne części ciała, w tym węzły chłonne, wątrobę oraz śledzionę. W porównaniu do innych typów nowotworu, CLL wolniej ulega progresji. CLL stanowi około jednej trzeciej nowo zdiagnozowanych przypadków białaczki¹. Na Zachodzie CLL jest najczęściej występującym typem białaczki z zachorowalnością wynoszącą 4,2/100 000 osób/rok. Zachorowalność wzrasta do >30/100 000 osób/rok w grupie wiekowej >80 lat. Mediana wieku pacjentów w momencie postawienia diagnozy wynosi 72 lata. Około 10% pacjentów chorych na CLL to osoby w wieku poniżej 55 lat. Ryzyko wystąpienia jest nieznacznie większe w przypadku mężczyzn niż kobiet⁹. Czynniki takie jak przypadki CLL w wywiadzie rodzinnym mogą zwiększyć ryzyko zachorowania na tę chorobę¹.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

Chłoniak nieziarniczy o powolnym przebiegu jest typem nowotworu złośliwego, który dotyczy komórek układu limfatycznego. Typy NHL są zróżnicowane i podzielone na chłoniaki nieziarnicze wysokiego stopnia złośliwości lub agresywne (szybko rosnące) oraz niskiego stopnia złośliwości lub o powolnym przebiegu (wolno rosnące). Każdy może znaleźć się w grupie ryzyka. Większość przypadków zachorowań występuje u osób w wieku powyżej 60 lat. NHL występuje z większą częstością u mężczyzn niż u kobiet¹⁰. Szacuje się, że w 2012 r. u około 7 na 100 000 osób w Europie wystąpiło NHL⁸.

Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi jest nowotworem złośliwym składającym się ze zmienionych nowotworowo komórek plazmatycznych. Normalne komórki plazmatyczne znajdują się w szpiku kostnym i stanowią ważną część układu odpornościowego. Gdy komórki plazmatyczne ulegają transformacji nowotworowej, a ich wzrost odbywa się poza kontrolą, mogą utworzyć guz nazywany *plazmocytoma*. Guzy te rozwijają się na ogół w tkance kostnej, ale w rzadkich przypadkach mogą także powstać w innych tkankach. Jeśli u danej osoby występuje więcej niż jeden guz *plazmocytoma*, wówczas stwierdza się u niej MM². MM jest drugą pod względem częstości występowania formą nowotworu układu krwiotwórczego na Zachodzie (po NHL) i stanowi w przybliżeniu 10% nowotworów układu krwiotwórczego oraz 1% spośród wszystkich typów nowotworów. Jest to choroba wieku dojrzałego, w przypadku której 98% pacjentów stanowią osoby w wieku 40 lat lub starsze⁵. W Stanach Zjednoczonych ryzyko zachorowania na MM wynosi 1 przypadek na 143 osoby (0,7%).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wskazanie do zastosowania bendamustyny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej oparte jest na wynikach jednego klinicznego badania otwartego (gdzie zarówno pacjenci jak i badacze wiedzieli, jakie leczenie zastosowano). W tym badaniu wzięło udział 319 nieleczonych wcześniej pacjentów ze zdiagnozowanym CLL wymagającym leczenia. Otrzymywali oni bendamustynę lub chlorambucyl (inny lek stosowany w leczeniu CLL). U pacjentów leczonych bendamustyną stwierdzono dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby niż u pacjentów leczonych chlorambucylem (21,5 miesiąca wobec 8,3 miesiąca)⁴.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

Wskazanie do zastosowania bendamustyny w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu jest oparte na wynikach dwóch badań klinicznych. W jednym badaniu bendamustynę stosowano w monoterapii u 100 chorych na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu, u których nie zadziałał rytuksymab stosowany w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami. Całkowity odsetek odpowiedzi (tj. zmniejszenie rozmiaru guza) wynosił 75%. Inne badanie obejmowało 77 pacjentów, u których po uprzednim leczeniu rytuksymabem stwierdzono brak odpowiedzi, progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia lub objawy niepożądane w trakcie leczenia rytuksymabem. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76%, z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 5 miesięcy⁴.

Szpiczak mnogi

Wskazanie do zastosowania bendamustyny w leczeniu szpiczaka mnogiego oparte jest na wynikach jednego badania klinicznego. W badaniu uczestniczyło 131 pacjentów z zaawansowaną postacią szpiczaka mnogiego. Leczenie bendamustyną w skojarzeniu z prednizonem (BP) porównywano z leczeniem melfalanem i prednizonem (MP). U pacjentów leczonych według schematu BP stwierdzono dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby niż u pacjentów leczonych według schematu MP (15 miesięcy wobec 12 miesięcy). Średni czas do niepowodzenia leczenia wynosił 14 miesięcy w grupie leczonej według schematu BP i 9 miesięcy w grupie leczonej według schematu MP. Czas trwania remisji (okres bez objawów chorobowych) wynosił 18 miesięcy po leczeniu schematem BP i 12 miesięcy po leczeniu schematem MP⁴.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie istnieją lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania bendamustyny u ludzi z różnych grup etnicznych, dzieci i młodzieży, pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz kobiet w ciąży.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Ciężkie reakcje alergiczne (reakcja anafilaktyczna oraz reakcja rzekomoanafilaktyczna)	Reakcje te występują rzadko. Podczas leczenia bendamustyną mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób. Reakcja anafilaktyczna oraz reakcja rzekomoanafilaktyczna należą do reakcji alergicznych stanowiących potencjalne zagrożenie dla życia. Te dwa typy reakcji są nie do	Brak możliwości zapobiegania podczas pierwszego cyklu leczenia. Jednakże po pierwszym cyklu leczenia lekarz ma obowiązek zapytać pacjenta o objawy sugerujące wystąpienie reakcji (np. gorączka, dreszcze, świąd i wysypka) związanych z podaniem leku. U pacjentów, u których obserwowano ciężkie

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	odróżnienia w warunkach klinicznych. Objawy są zróżnicowane, począwszy od łagodnych, np. pokrzywka, do ciężkich, np. zwężenie dróg oddechowych, nieodpowiadający na leczenie wstrząs ¹¹ .	reakcje alergiczne w trakcie poprzednich cykli, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych oraz kortykosteroidów, w celu zapobieżenia wystąpieniu ciężkich reakcji podczas wykonywania wlewu w kolejnych cyklach leczenia.
<p>Zaburzenia serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia czynności (dysfunkcja) serca: kołatanie serca (uczucie przyspieszonego lub wzmożonego bicia serca), dławica piersiowa (ból w klatce piersiowej spowodowany zmniejszonym dopływem krwi do mięśnia sercowego), • zaburzenia rytmu serca (arytmia), • nagromadzenie płynu w worku osierdziowym, wyciek płynu do przestrzeni osierdziowej (wysięk do osierdzia), • przyspieszenie akcji serca (tachykardia), • zawał serca (zawał mięśnia sercowego), • niewydolność serca. 	<p>Kołatanie serca, dławica piersiowa oraz zaburzenia rytmu serca stanowią częste działania niepożądane, które mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób leczonych bendamustyną.</p> <p>Wysięk do osierdzia stanowi niezbyt częste działanie niepożądane, które może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób.</p> <p>Tachykardia, zawał mięśnia sercowego oraz niewydolność serca stanowią bardzo rzadkie działania niepożądane, które mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób.</p>	<p>Pacjenci muszą poinformować lekarza, jeśli występuje u nich choroba serca (np. zawał serca, ból w klatce piersiowej, ciężkie zaburzenia rytmu serca).</p> <p>Lekarz powinien monitorować stężenie potasu we krwi pacjenta oraz ma obowiązek podać suplementy potasu, w przypadku gdy jego stężenie zmniejszy się < 3,5 mEq/l. Dodatkowo lekarz ma obowiązek wykonać kontrolne badanie EKG.</p>
Pomyłkowe wstrzyknięcie leku do tkanki otaczającej naczynie krwionośne (podanie pozanaczyniowe)	Zmiany tkanki skórnej (martwica) po niezamierzonym wstrzyknięciu leku do tkanki poza naczyniem krwionośnym (podanie pozanaczyniowe) obserwowano bardzo rzadko (nie częściej niż u 1 na 10 000 osób). Objawem podania leku poza naczynie krwionośne może być uczucie pieczenia w miejscu wprowadzenia igły. Po podaniu leku w ten sposób może wystąpić ból i powolne gojenie się zaburzeń skóry.	Lekarz lub pielęgniarka powinni natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji usunąć igłę. Następnie należy schłodzić okolicę, w której doszło do wynaczynienia leku. Zalecane jest także uniesienie kończyny górnej. Zastosowanie dodatkowego leczenia, np. podanie kortykosteroidów, nie przynosi jednoznacznych korzyści.
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (niewydolność wątroby)	U niektórych osób przyjmujących bendamustynę odnotowano zaburzenia czynności wątroby. Wzrost niektórych parametrów w badaniach krwi, takich jak	Nie należy stosować bendamustyny u osób, u których stwierdzono uszkodzenie komórek czynnościowych wątroby (ciężkie zaburzenia czynności

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, świadczy o uszkodzeniu wątroby. Te zmiany parametrów w badaniach krwi mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób przyjmujących bendamustynę.</p>	<p>wątroby) lub zażółcenie skóry lub białówek oczu spowodowane zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami krwi (żółtaczka).</p>
<p>Zakażenia (w tym zapalenie płuc i posocznica)</p>	<p>Podczas leczenia bendamustyną odnotowano zakażenia takie jak: zapalenie płuc (występujące bardzo rzadko, tj. nie częściej niż u 1 na 10 000 osób) oraz posocznica (występująca rzadko, tj. nie częściej niż u 1 na 1000 osób). 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>Pacjentów z mielosupresją wywołaną leczeniem chlorowodorkiem bendamustyny należy poinformować o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego. Objawy zakażenia wymagają natychmiastowego leczenia.</p>
<p>Zmniejszona zdolność szpiku kostnego do wytwarzania komórek krwi: białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi (mielosupresja).</p>	<p>Mielosupresja stanowi częste działanie niepożądane, które może wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób. Obniżone wartości komórek krwi, takie jak zmniejszenie liczby krwinek białych (leukocytopenia), zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość) oraz zmniejszenie stężenia czerwonego barwnika (hemoglobiny) we krwi, stanowią bardzo częste działania niepożądane i mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób. Zmniejszenie liczby neutrofilii (neutropenia), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), które może spowodować błądność skóry i osłabienie lub duszność to często występujące działania niepożądane. Zaburzenia czynności szpiku kostnego na ogół powracają do</p>	<p>Stężenie hemoglobiny oraz liczbę białych krwinek i płytek krwi należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia bendamustyną, przed każdym kolejnym cyklem leczenia oraz w przerwach pomiędzy cyklami.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	normy po zakończeniu leczenia. Zahamowanie czynności szpiku kostnego zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń.	
Ciężkie reakcje skórne	<p>Reakcje skórne występowały u niektórych pacjentów leczonych bendamustyną w monoterapii lub w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi. Te reakcje skórne mogą nasilić się w przypadku, gdy leczenie jest kontynuowane.</p> <p>U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne (jak np. zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka) podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny w skojarzeniu z innymi lekami (np. allopurynolem lub allopurynolem z rytuksymabem).</p> <p>Czasem nie jest jasne, czy reakcje skórne są spowodowane przez bendamustynę czy przez pozostałe leki przyjmowane przez pacjenta.</p>	W przypadku nasilenia reakcji skórnych leczenie bendamustyną należy wstrzymać lub przerwać. Jeśli lekarz uzna, że reakcje skórne są spowodowane stosowaniem bendamustyny, należy przerwać leczenie.
Zaburzenia związane z przedostaniem się obumierających komórek nowotworowych do układu krwionośnego (zespół rozpadu guza)	Gdy u pacjenta występuje nowotwór w zaawansowanym stadium, zbędne produkty obumierających komórek nowotworowych mogą być usuwane z organizmu z opóźnieniem. Stan ten nazywa się zespołem rozpadu guza i stanowi częste działanie niepożądane, które może wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów leczonych bendamustyną. Objawy rozwijają się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny i bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego ich następstwem może być niewydolność nerek, choroby serca i zgon pacjenta.	Pacjenci powinni poinformować lekarza w przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych, krwi w moczu oraz zmniejszonego wydalania moczu. Środki zapobiegawcze obejmują odpowiednie nawodnienie, dokładne monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu oraz kwasu moczowego. Lekarz może rozważyć zastosowanie allopurynolu w ciągu pierwszych 1-2 tygodni leczenia bendamustyną. Nie jest to jednak standard postępowania z uwagi na fakt, że odnotowano kilka przypadków wystąpienia ciężkich reakcji skórnych podczas jednoczesnego

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
		stosowania bendamustyny i allopurynolu.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Uszkodzenie nerek (działanie toksyczne na nerki)	U pacjentów przyjmujących bendamustynę, u których występuje zespół rozpadu guza (patrz tabela „Istotne zidentyfikowane ryzyko”) i którzy nie są poddawani leczeniu, może wystąpić niewydolność nerek. Dodatkowo badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały możliwe działanie toksyczne bendamustyny na nerki.
Nowe przypadki nowotworów (nowotwory wtórne)	U niektórych pacjentów po zakończeniu leczenia bendamustyną wystąpiły nowe przypadki nowotworów. Z uwagi na fakt, że bendamustyna uszkadza DNA, istnieje ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych wywołanych leczeniem. Nowotwory wtórne, w tym zespół mielodysplastyczny, zaburzenia mieloproliferacyjne, ostra białaczka szpikowa oraz rak odoskrzelowy, zaobserwowano u nie więcej niż 4% pacjentów ⁷ przyjmujących bendamustynę. Jednakże ich związek z leczeniem bendamustyną nie został ustalony.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Wpływ na osoby z innych grup etnicznych	Warto gromadzić więcej informacji dotyczących stosowania bendamustyny u osób pochodzących z różnych grup etnicznych z uwagi na fakt, że mogą one różnie reagować na przyjmowane leki.
Stosowanie u dzieci i młodzieży	Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania bendamustyny u dzieci i młodzieży.
Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek	Dane dotyczące leczenia bendamustyną pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone.
Stosowanie u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby (ciężkie zaburzenia czynności wątroby, stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl)	Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania bendamustyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (uszkodzenie komórek czynnościowych wątroby), dlatego bendamustyny nie należy stosować u tej grupy pacjentów.
Stosowanie u kobiet w ciąży oraz kobiet karmiących piersią	<u>Ciąża</u> Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania bendamustyny u kobiet w ciąży. Bendamustyna może powodować uszkodzenia materiału genetycznego, a w przeprowadzonych badaniach na zwierzętach wywoływała wady rozwojowe u zwierząt. Bendamustyny nie należy stosować w ciąży, chyba że lekarz uzna to za bezwzględnie konieczne.

	<p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji zarówno przed, jak i w trakcie leczenia bendamustyną. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia bendamustyną, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza oraz poddać się badaniom genetycznym.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania bendamustyny u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy bendamustyna przenika do mleka kobiecego, dlatego bendamustyny nie wolno stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli leczenie bendamustyną jest konieczne, pacjentka musi przerwać karmienie dziecka piersią.</p>
--	---

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

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom oraz pozostałym członkom fachowego personelu medycznego szczegółowych informacji dotyczących stosowania danego produktu leczniczego, ryzyka oraz zaleceń dotyczących jego minimalizacji. Skrócona wersja informacji o leku napisana zrozumiałym, prostym językiem jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Aktywności wymienione w tym dokumencie znane są jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka. Ten produkt leczniczy nie posiada dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu nie jest przewidywany.

VI.2.7 Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych

Nie dotyczy. Jest to pierwsza wersja Planu Zarządzania Ryzykiem dla chlorowodoru bendamustyny, proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, złożona przez wnioskodawcę.

Bibliografia

1. American Cancer Society. Leukemia-Chronic Lymphocytic (data wydania: 24.07.2014). <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia-chronic-lymphocytic-what-is-cll>. Dostęp do strony internetowej dn.: 05.09.2014.
2. American Cancer Society. Multiple Myeloma (data wydania: 06.06.2014). <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003121-pdf.pdf>. Dostęp do strony internetowej dn.: 05.09.2014.
3. Astellas Pharma GmbH. Levact - Package leaflet (ostatnia modyfikacja: lipiec 2010). <http://www.medicines.org.uk/emc/PIL.23428.latest.pdf>. Dostęp do strony internetowej dn.: 18.11.2014.
4. Astellas Pharma GmbH. Levact - Summary of Product Characteristics (ostatnia modyfikacja: 16.07.2014). <http://www.mhra.gov.uk/honie/groups/spcpil/documents/spcpil/con1412572662539.pdf>. Dostęp do strony internetowej dn.: 17.11.2014.
5. Collins, C. D. Multiple myeloma. Cancer Imaging 2010; 10 20-3 1

6. 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/2409-24 16, 2418-2419/001 /DC).2014;
7. Elefante A and Czuczman S. Bendamustine for the treatment of indolent non-hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Arn J Health Syst Pharm* 2010; 67: 713-723
8. 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 . Dostęp do strony internetowej dn.: 20.11.2014.
9. Patient.co.uk. Chronic Lymphocytic Leukaemia (data wydania: 05.11.2012).
<http://www.patient.co.uk/doctor/chronic-lymphocytic-leukaemia-pro>. Dostęp do strony internetowej dn.: 05.09.2014..
10. Patient.co.uk. Non-Hodgkin's Lymphoma (data wydania: 13.11.2012)
<http://www.patient.co.uk/pdf/4882.pdf>. Dostęp do strony internetowej dn.: 05.09.2014.
11. The Merck Manual. Anaphylaxis (data wydania: listopad 2012).
<http://www.merckmanuals.com/professional/immunology%20allergic%20disorders/allergicautoimmune%20and%20other%20hypersensitivity%20disorders/anaphylaxis?gt=anaphylaxis&alt=s>h. Dostęp do strony internetowej dn.: 07.11.2013.