

## Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem

### Produkt leczniczy:

### PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS, roztwór do infuzji

#### VI.2 Wybrane aspekty Planu Zarządzania Ryzykiem przeznaczone do wiadomości publicznej

##### VI.2.1 Przegląd rozpowszechnienia choroby

Wskazania do stosowania produktu leczniczego PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS obejmują:

- głównie stany odwodnienia hipotonicznego, bez względu na przyczynę (wymioty, biegunka, przetoki, itp.).
- hipowolemię powstałą w wyniku:
  - oparzeń,
  - ubytku wody i (lub) elektrolitów po zabiegach chirurgicznych,
  - wstrząsu krwotocznego – do wstępnego wypełnienia łożyska naczyniowego
- regulację lub utrzymywanie równowagi metabolicznej, kwasowo-zasadowej oraz leczenie łagodnej do umiarkowanej nasiloną kwasicy metabolicznej (z wyjątkiem kwasicy mleczanowej).

PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS może być używany do rozcieńczania i rozpuszczania koncentratów elektrolitów i produktów leczniczych zgodnych farmaceutycznie.

Zmniejszenie objętości płynu pozakomórkowego występuje wówczas, gdy utrata płynu z przestrzeni pozakomórkowej następuje szybciej niż jego napływ. Ciężkie krwotoki są główną przyczyną ostrej, zagrażającej życiu utraty objętości płynu wewnątrznaczyniowego wymagającej szybkiego uzupełnienia płynów w celu utrzymania perfuzji tkanek do usunięcia pierwotnej przyczyny. Utrata płynu wewnątrznaczyniowego może być spowodowana także zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (np. wymiotami, biegunką, wodobrzuszem), poparzeniami, ekspozycją środowiskową lub nerkowym zespołem utraty soli. Zmniejszenie objętości płynu może być także spowodowane uwięzieniem płynu w tzw. trzeciej przestrzeni, nie dostępnej dla organizmu, która nie pozostaje w równowadze dynamicznej z płynem wewnątrzkomórkowym, podobnie jak w szoku septycznym.

Bez odpowiedniego uzupełnienia płynów hipoperfuzja tkanek prowadzi do produkcji mleczanów i kwasicy metabolicznej. Gdy odpowiedź fizjologiczna na hipowolemię nie jest w stanie rekompensować przedłużonej hipoksji tkanek, kurczliwość mięśnia sercowego ulega osłabieniu, a hipoksja i kwasica prowadzą do utraty napięcia naczyń obwodowych, uwolnienia mediatorów stanu zapalnego i aktywacji komórkowych ścieżek apoptycznych i ostatecznie do śmierci.

Wstępne uzupełnianie płynów rozpoczyna się od podania dożylnego krystaloidów.

Odwodnienie/utrata elektrolitów związane są ze stanem zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, który może być spowodowany licznymi jednostkami chorobowymi. Najczęstszymi przyczynami są choroby biegunkowe. Na całym świecie, odwodnienie/utrata elektrolitów będące wynikiem chorób biegunkowych są główną przyczyną zgonów dzieci i noworodków. Statystyki dotyczące częstotliwości ich występowania są niedostępne. Nie stwierdzono związku między częstością występowania i rasą, a rozpowszechnienie jest jednakowe zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet. Odwodnienie i utrata elektrolitów może pojawić się w każdej grupie wiekowej.

Poza uzupełnieniem objętości płynów, ze względu na obecność metabolizowalnych anionów, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS może być także wykorzystywany do leczenia łagodnej

kwasy metaboliczne. Mleczany stanowią prekursory dwuwęglanów, przez co biorą udział w regulacji równowagi kwasowo-zasadowej. Po przekształceniu mleczanów do węglanów w wątrobie, zgodnie ze stosunkiem molowym, wykazują działanie regulujące gospodarkę kwasowo-zasadową. Przekształcenie to może być zaburzone w przypadku niewydolności komórek wątroby. Płyn Ringera z mleczanami Fresenius może być stosowany u pacjentów z tendencją do kwasicy metabolicznej.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii**

PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS, roztwór do infuzji jest izotonicznym roztworem elektrolitów i metabolizowalnego mleczanu. Składniki produktu leczniczego i ich stężenia odpowiadają składnikom i ich stężeniom w osoczu. Podanie produktu leczniczego wyrównuje zaburzenia równowagi elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Podanie elektrolitów ma na celu osiągnięcie bądź utrzymanie prawidłowych warunków osmotycznych w przestrzeni wewnątrzkomórkowej i zewnątrzkomórkowej.

Farmakologia roztworów dożylnych o podobnym składzie jest znana na podstawie długiego stosowania w medycynie klinicznej i ratunkowej.

Właściwości farmakologiczne produktu leczniczego odpowiadają właściwościom jego składników (woda, sód, potas, wapń i chlor). Skład produktu leczniczego jest bardzo zbliżony do składu płynu zewnątrzkomórkowego w organizmie. PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS jest stosowany w celu zwiększenia objętości płynu zewnątrzkomórkowego, w tym płynu wewnątrznaczyniowego i tkankowego.

Jony, takie jak sód, przechodzą przez błony komórkowe wykorzystując różne mechanizmy transportu, między innymi pompę sodowo-potasową ( $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPazę}$ ). Sód odgrywa istotną rolę w przewodnictwie nerwowym i elektrofizjologii serca.

Potas jest niezbędny w wielu procesach metabolicznych i fizjologicznych, takich jak przewodzenie nerwowe, skurcz mięśni i regulacja równowagi kwasowo-zasadowej. Prawidłowe stężenie potasu w osoczu wynosi 3,5 do 5,0 mmoli na liter. Potas jest kationem występującym przede wszystkim wewnątrzkomórkowo, głównie w mięśniach; jedynie 2% jonów potasu znajduje się w płynie pozakomórkowym. Wnikanie potasu do komórek i jego retencja wbrew gradientowi stężeń są uwarunkowane mechanizmem transportu aktywnego z udziałem pompy sodowo-potasowej ( $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPazy}$ ).

Jon chlorkowy jest anionem głównie zewnątrzkomórkowym, występującym w niskim stężeniu w kościach i w wysokim stężeniu w niektórych składnikach tkanki łącznej, takich jak kolagen. Wysokie wewnątrzkomórkowe stężenia chlorków występują w krwinkach czerwonych i błonie śluzowej żołądka. Równowaga kationowo-anionowa jest regulowana przez nerki. Reabsorpcja chloru jest ściśle związana z reabsorpcją sodu.

Wapń jest ważnym elektrolitem w procesach metabolicznych. Jego prawidłowe stężenie w osoczu wynosi od 2,15 do 2,58 mmol/l. Wapń jest niezbędny w przewodzeniu nerwowym, aktywności mięśni, krzepnięciu krwi, mineralizacji kości, przepuszczalności błon komórkowych i włóściczek, równowadze kwasowo-zasadowej, i szeregu podstawowych reakcji enzymatycznych. W komórkach odgrywa rolę przekaźnika drugiego rzędu przenosząc zewnątrzkomórkowe sygnały hormonalne i nerwowe do wnętrza komórki.

Mleczany stanowią metaboliczny prekursor dla dwuwęglanów to znaczy biorą udział w regulacji równowagi kwasowo-zasadowej. Po przekształceniu mleczanów do węglanów w wątrobie, zgodnie ze stosunkiem molowym, wykazują działanie przeciwkwasowe. Przekształcenie może być zaburzone w przypadku niewydolności komórek wątroby. Z uwagi na zawartość metabolizowalnych anionów, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS może być stosowany u pacjentów z tendencją do kwasicy metabolicznej.

### VI.2.3 *Niewiadome związane z korzyściami leczenia*

Nie dotyczy.

### VI.2.4 *Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem*

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<b>Ważne zidentyfikowane ryzyka</b>		
Przeciążenie płynami (przewodnienie)	Pacjenci z przewodnieniem są zagrożeni wystąpieniem przeciążenia płynami i zaburzeń elektrolitowych.	Tak, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS jest przeciwwskazany u pacjentów zagrożonych hiperhydratacją. Parametry laboratoryjne pacjentów (stężenia elektrolitów we krwi i moczu) powinny być monitorowane.
Niewyrównana, zastoinowa niewydolność serca	U pacjentów z niewydolnością serca, uwolnienie norepinefryny przez adrenergiczne nerwy sercowe zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego i jest związana z aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron, który prowadzi do zatrzymania soli i wody w organizmie i w konsekwencji do zwiększenia obciążenia wstępnego serca i wzrostu wydatku energetycznego mięśnia sercowego.	Tak, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS jest przeciwwskazany u pacjentów zagrożonych wystąpieniem dekompensacji przewlekłej niewydolności serca. Parametry laboratoryjne pacjentów (stężenia elektrolitów we krwi i moczu) powinny być monitorowane.
Jednoczesne stosowanie z glikozydami naparstnicy	Skojarzenie z wymienionymi lekami może prowadzić do arytmii serca szczególnie w obecności hipokaliemii.	Tak, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS z glikozydami naparstnicy jest przeciwwskazane. Parametry laboratoryjne pacjentów (stężenia elektrolitów we krwi i moczu) powinny być monitorowane.
Przeciążenie elektrolitami i płynami u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca, zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności płuc	Podczas stosowania dużych objętości produktu pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca, zaburzeniami funkcji nerek i płuc są zagrożeni wystąpieniem przeciążenia elektrolitami i płynami.	Tak, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS powinien być podawany z ostrożnością u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca, zaburzeniami funkcji nerek

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
		i płuc, jeżeli jest podawany w większych objętościach. Parametry laboratoryjne pacjentów (stężenia elektrolitów we krwi i moczu) powinny być monitorowane.
Pacjenci z chorobami wątroby, kwasicą mleczanową i zwiększonym poziomem mleczanu	U pacjentów z chorobami wątroby, kwasicą mleczanową i zwiększonym poziomem mleczanu podanie produktu leczniczego może prowadzić do przeciążenia mleczanami i pogorszenia stanu. Alkalizujące działanie produktu leczniczego może być zmniejszone u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ metabolizm mleczanów może być zaburzony.	Tak, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS powinien być podawany z ostrożnością u pacjentów z kwasicą mleczanową i ciężką niewydolnością wątroby.
Pacjenci z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hiperkaliemia, hipernatremia, hiperchloremia, hiperkalcemia	<p>Retencja/zwiększona podaż potasu może prowadzić do wystąpienia hiperkaliemii szczególnie u pacjentów z uszkodzeniem nerek. Objawy hiperkaliemii obejmują parestezje kończyn, osłabienie mięśniowe, arytmie serca, blok serca, nagle zatrzymanie krążenia i splątanie. Spośród najważniejszych wskaźników wystąpienia toksycznego poziomu potasu wymienia się zmiany w EKG, w tym wysoki, szpiczasty załamek T, obniżenie odcinka ST, zniknięcie załamka P, wydłużenie odstępu QT i poszerzenie QRS.</p> <p>Retencja nadmiaru sodu u pacjentów z zaburzeniami pracy nerek może powodować obrzęki płucne i obwodowe.</p> <p>Podniesiony poziom wapnia może spowodować zaburzenia rytmu serca i charakterystyczne zmiany w EKG.</p> <p>Nadmierna podaż soli chlorkowych może powodować utratę wodorowęglanów</p>	Tak, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS powinien być podawany z ostrożnością u pacjentów z hiperkaliemią, hipernatremią, hiperkalcemią i hiperchloremią. Parametry laboratoryjne pacjentów (stężenia elektrolitów we krwi i moczu) powinny być monitorowane.

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
	i w konsekwencji wystąpienie kwasicy.	
Pacjenci z chorobami związanymi z retencją sodu (np. nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, obrzękami obwodowymi lub płucnymi, zaburzeniami czynności nerek, stanem przedrzucawkowym, aldosteronizmem, leczeni kortykosteroidami i ich pochodnymi)	<p>U pacjentów z niewydolnością serca, nadciśnieniem, obrzękami płucnymi lub obwodowymi, uwolnienie norepinefryny przez adrenergiczne nerwy sercowe zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego i jest związane z aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron, który prowadzi do zatrzymania soli i wody w organizmie i w konsekwencji do zwiększenia obciążenia wstępnego serca i wzrostu wydatku energetycznego mięśnia sercowego.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek, stan przedrzucawkowy, aldosteronizm, przyjmowanie kortykosteroidów i ich pochodnych także związane są ze zwiększoną retencją soli i wody.</p>	<p>Tak, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS powinien być podawany z ostrożnością u pacjentów z chorobami, którym towarzyszy retencja sodu.</p> <p>Parametry laboratoryjne pacjentów (stężenia elektrolitów we krwi i moczu) powinny być monitorowane.</p>
Równoczesna transfuzja krwi przez ten sam zestaw do przetaczania	Ze względu na obecność wapnia, podanie produktu leczniczego PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS równocześnie z transfuzją krwi przez ten sam zestaw do przetaczania może spowodować krzepnięcie krwi.	Tak, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS nie powinien być podawany równocześnie z transfuzją krwi przez ten sam zestaw do przetaczania.
Hiperkaliemia (np. w przypadku niewydolności nerek, jednoczesnego stosowania z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny II, antagonistami receptora angiotensyny II, suksametoniem, takrolimusem, cyklosporyną)	<p>Hiperkaliemia może być spowodowana podaniem jonów potasu w infuzji i dodatkową retencją potasu.</p> <p>Jednoczesne podawanie Płynu Ringera z mleczanami Fresenius i wymienionych leków może doprowadzić do hiperkaliemii i w konsekwencji do objawów niepożądanych ze strony serca.</p>	<p>Tak, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS powinien być podawany z ostrożnością u pacjentów z niewydolnością nerek lub przyjmujących wymienione leki.</p> <p>Stężenie potasu we krwi powinno być monitorowane.</p>
Interakcje związane z obecnością sodu: jednoczesne podawanie z glukokortykoidami, mineralokortykoidami lub karbenoksolonem	Jednoczesne podawanie z glukokortykoidami, mineralokortykoidami lub karbenoksolonem powoduje zatrzymywanie sodu i wody (z obrzękami i nadciśnieniem).	Tak, jednoczesne podawanie PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS z glukokortykoidami,

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
		<p>mineralokortykoidami lub karbenoksolonem nie jest zalecane.</p> <p>Parametry laboratoryjne pacjentów (stężenia elektrolitów we krwi i moczu) powinny być monitorowane.</p>
<p>Interakcje związane z obecnością wapnia: jednoczesne stosowanie moczopędnych leków tiazydowych, produktów zawierających węglany, szczawiany lub fosforany, roztworów aminokwasów i emulsji tłuszczowych</p>	<p>Z uwagi na obecność wapnia w składzie produktu, jednoczesne podawanie z diuretykami tiazydowymi może spowodować hiperkalcemię. Płyn Ringera z mleczanami może także wpływać na biodostępność produktów zawierających fosforany, węglany, aminokwasy i emulsje tłuszczowe.</p>	<p>Tak, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS powinien być podawany z ostrożnością u pacjentów przyjmujących wymienione leki. Jednoczesne podawanie nie jest rekomendowane.</p>
<p>Interakcje związane z obecnością mleczanów: jednoczesne stosowanie z dwuwęglanami lub mleczanami</p>	<p>Z uwagi na zawartość mleczanów jednoczesne stosowanie z wodorowęglanami lub mleczanami może prowadzić do alkalizacji moczu i spowodować zwiększone wydalanie niektórych leków (np. salicylanów, litu) lub zmniejszyć wydalanie leków o charakterze zasadowym (np. sympatykomimetyków takich jak amfetamina).</p>	<p>Tak, PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS powinien być podawany z ostrożnością u pacjentów przyjmujących wymienione leki. Parametry laboratoryjne pacjentów (stężenia elektrolitów we krwi i moczu) powinny być monitorowane.</p>
<p>Przedawkowanie</p>	<p>Hiperhydratacja i zaburzenia elektrolitowe mogą wystąpić w przypadku zastosowania zwiększonych/ niedostosowanych dawek lub szybkiego podania PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS.</p>	<p>Tak, parametry laboratoryjne pacjentów (stężenia elektrolitów we krwi i moczu) powinny być monitorowane, szczególnie w podczas stosowania większych objętości produktu leczniczego PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS. W przypadku przedawkowania produktu leczenie należy przerwać i obserwować pacjenta. W razie potrzeby zastosować leczenie objawowe.</p>
<b>Ważne potencjalne ryzyka</b>		
<p>Nie dotyczy.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
<b>Ważne brakujące informacje</b>		
Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.

#### **VI.2.5 Podsumowanie środków zmniejszających ryzyko**

Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz ulotka dołączona do opakowania produktu leczniczego PŁYN RINGERA Z MLECZANAMI FRESENIUS zawierają informacje o rutynowych środkach zmniejszania ryzyka.

#### **VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Proponowane działania związane z bezpieczeństwem Tylko rutynowe</b>
<b>Ważne zidentyfikowane ryzyka</b>	
Przeciążenie płynami (przewodnienie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>
Niewyrównana, zastoinowa niewydolność serca	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>
Jednoczesne stosowanie z glikozydami naparstnicy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>
Przeciążenie elektrolitami i płynami u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca, zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności płuc	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>
Pacjenci z chorobami wątroby, kwasicą mleczanową i zwiększonym poziomem mleczanu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>

<b>Zagrożenia</b>	<b>Proponowane działania związane z bezpieczeństwem Tylko rutynowe</b>
Pacjenci z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hiperkaliemia, hipernatremia, hiperchloremia, hiperkalcemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>
Pacjenci z chorobami związanymi z retencją sodu (np. nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, obrzękami obwodowymi lub płucnymi, zaburzeniami czynności nerek, stanem przedzucawkowym, aldosteronizmem, leczeni kortykosteroidami i ich pochodnymi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>
Równoczesna transfuzja krwi przez ten sam zestaw do przetaczania	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>
Hiperkaliemia (np. w przypadku niewydolności nerek, jednoczesnego stosowania z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny II, antagonistami receptora angiotensyny II, suksametonium, takrolimusem, cyklosporyną)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>
Interakcje związane z obecnością sodu: jednoczesne podawanie z glukokortykoidami, mineralokortykoidami lub karbenoksolonem	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>
Interakcje związane z obecnością wapnia: jednoczesne stosowanie moczopędnych leków tiazydowych, produktów zawierających węglany, szczawiany lub fosforany, roztworów aminokwasów i emulsji tłuszczowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>
Interakcje związane z obecnością mleczanów: jednoczesne stosowanie z dwuwęglanami lub mleczanami	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>
Przedawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych,</li> <li>– rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów,</li> <li>– przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).</li> </ul>



**VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem na przestrzeni czasu**

Nie dotyczy.