

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem

Produkt leczniczy:

PŁYN RINGERA 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 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.

PŁYN RINGERA 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, niedostępnej 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 częstości 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.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii

PŁYN RINGERA FRESENIUS jest izotonicznym roztworem elektrolitów. Składniki produktu leczniczego i ich stężenia odpowiadają składnikom i ich stężeniom w osoczu. Podanie produktu

lecniczego 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 stosowanie w medycynie klinicznej i ratunkowej.

Właściwości farmakologiczne roztworu odpowiadają właściwościom jego składników (woda, sód, potas, wapń i chlor). Skład produktu leczniczego jest bardzo zbliżony do składu płynu zewnątrzkomórkowego w organizmie. PŁYN RINGERA FRESENIUS jest stosowany 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 (Na⁺/K⁺-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. Wnikanie potasu do komórek i jego retencja wbrew gradientowi stężeń są uwarunkowane mechanizmem transportu aktywnego z udziałem pompy sodowo-potasowej (Na⁺/K⁺-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 włóscinek, równowadze kwasowo-zasadowej i szeregu podstawowych reakcji enzymatycznych. W komórkach odgrywa rolę przekaźnika drugiego rzędu przenosząc zewnątrzkomórkowe sygnały hormonalne i nerwowe do wnętrza komórki.

VI.2.3 *Niewiadome związane z korzyściami leczenia*

Nie dotyczy.

VI.2.4 *Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem*

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Ważne zidentyfikowane ryzyka		
Przeciążenie płynami (przewodnienie)	Pacjenci z przewodzeniem są zagrożeni wystąpieniem przeciążenia płynami i zaburzeń elektrolitowych.	Tak, PŁYN RINGERA FRESENIUS jest przeciwwskazany u pacjentów zagrożonych hiperhydratacją. Parametry laboratoryjne pacjentów (stężenia elektrolitów we krwi i moczu) powinny być monitorowane.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
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 oraz wzrostu wydatku energetycznego mięśnia sercowego.	Tak, PŁYN RINGERA 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 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 FRESENIUS powinien być podawany z ostrożnością u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca, zaburzeniami funkcji nerek i płuc, jeżeli jest podawany w większych objętościach. Parametry laboratoryjne pacjentów (stężenia elektrolitów we krwi i moczu) powinny być monitorowane.
Pacjenci z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hiperkaliemia, hipernatremia, hiperchloremia, hiperkalcemia	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	Tak, PŁYN RINGERA 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.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>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 i w konsekwencji wystąpienie kwasicy.</p>	
<p>Pacjenci z chorobami związanymi z retencją sodu (np. nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, obrzękami obwodowymi lub płucnymi, zaburzeniami czynności nerek, stanem przedrzucawkowym, aldosteronizmem, leczonych kortykosteroidami i ich pochodnymi)</p>	<p>U pacjentów z niewydolnością serca, nadciśnieniem, obrzękami płucnymi lub obwodowymi, 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.</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 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>
<p>Równoczesna transfuzja krwi przez ten sam zestaw do przetaczania</p>	<p>Ze względu na obecność wapnia, podanie produktu leczniczego PŁYN RINGERA FRESENIUS równocześnie z transfuzją krwi przez ten sam zestaw do przetaczania może spowodować krzepnięcie krwi.</p>	<p>Tak, PŁYN RINGERA FRESENIUS nie powinien być podawany równocześnie z transfuzją krwi przez ten sam zestaw do przetaczania.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<p>Hiperkaliemia (np. w przypadku niewydolności nerek, jednoczesnego stosowania z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny II, antagonistami receptora angiotensyny II, suksametonium, takrolimusem, cyklosporyną)</p>	<p>Hiperkaliemia może być spowodowana podaniem jonów potasu w infuzji i dodatkową retencją potasu.</p> <p>Jednoczesne podanie produktu leczniczego PŁYN RINGERA FRESENIUS z wymienionymi lekami może doprowadzić do hiperkaliemii i w konsekwencji do wystąpienia objawów niepożądanych ze strony serca.</p>	<p>Tak, PŁYN RINGERA 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>
<p>Interakcje związane z obecnością sodu: jednoczesne podawanie z glukokortykoidami, mineralokortykoidami lub karbenoksolonem</p>	<p>Jednoczesne podawanie z glukokortykoidami, mineralokortykoidami lub karbenoksolonem powoduje zatrzymywanie sodu i wody (z obrzękami i nadciśnieniem).</p>	<p>Tak, jednoczesne podawanie produktu leczniczego PŁYN RINGERA FRESENIUS z glukokortykoidami, 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 produktu leczniczego PŁYN RINGERA FRESENIUS z diuretykami tiazydowymi może spowodować hiperkalcemię; PŁYN RINGERA FRESENIUS może wpływać na biodostępność produktów zawierających fosforany, węglany, aminokwasy i emulsje tłuszczowe.</p>	<p>Tak, PŁYN RINGERA FRESENIUS powinien być podawany z ostrożnością u pacjentów przyjmujących wymienione leki.</p> <p>Jednoczesne podawanie nie jest rekomendowane.</p>
<p>Przedawkowanie</p>	<p>Hiperhydratacja, zaburzenia elektrolitowe, obrzęki obwodowe i płucne mogą wystąpić w przypadku zastosowania zwiększonych/ niedostosowanych dawek lub szybkiego podania produktu leczniczego PŁYN RINGERA 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 FRESENIUS.</p> <p>W przypadku hiperhydratacji, leczenie należy przerwać i zastosować środki</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		moczopędne.
Ważne potencjalne ryzyka		
Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.
Ważne brakujące informacje		
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 FRESENIUS zawierają informacje o rutynowych środkach zmniejszania ryzyka.

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

Zagrożenia	Proponowane działania związane z bezpieczeństwem Tylko rutynowe
Ważne zidentyfikowane ryzyka	
Przeciążenie płynami (przewodnienie)	<ul style="list-style-type: none"> – analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych, – rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów, – przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).
Niewyrównana, zastoinowa niewydolność serca	<ul style="list-style-type: none"> – analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych, – rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów, – przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).
Jednoczesne stosowanie z glikozydami naparstnicy	<ul style="list-style-type: none"> – analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych, – rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów, – przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).
Przeciążenie elektrolitami i płynami u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca, zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności płuc	<ul style="list-style-type: none"> – analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych, – rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów, – przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).
Pacjenci z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hiperkaliemia, hipernatremia, hiperchloremia, hiperkalcemia	<ul style="list-style-type: none"> – analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych, – rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów, – przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).

Zagrożenia	Proponowane działania związane z bezpieczeństwem Tylko rutynowe
Pacjenci z chorobami związanymi z retencją sodu (np. nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, obrzękami obwodowymi lub płucnymi, zaburzeniami czynności nerek, stanem przedrzucawkowym, aldosteronizmem, leczonych kortykosteroidami i ich pochodnymi)	<ul style="list-style-type: none"> – analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych, – rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów, – przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).
Równoczesna transfuzja krwi przez ten sam zestaw do przetaczania	<ul style="list-style-type: none"> – analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych, – rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów, – przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).
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"> – analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych, – rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów, – przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).
Interakcje związane z obecnością sodu: jednoczesne podawanie z glukokortykoidami, mineralokortykoidami lub karbenoksolonem	<ul style="list-style-type: none"> – analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych, – rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów, – przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).
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"> – analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych, – rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów, – przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).
Przedawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> – analiza zgłoszeń pojedynczych zdarzeń niepożądanych, – rozpoznawanie sygnałów, gromadzenie raportów, – przegląd Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).

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

Nie dotyczy.