

БІАРГІН АРГІНІНУ ГІДРОХЛОРИД

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу **БІАРГІН**. ПУР детально описує: важливі ризики **БІАРГІНА**, можливість моніторингу цих подій; а також яким чином буде отримано більше інформації про ризики **БІАРГІНА**.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу та коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) **БІАРГІН** надають необхідну інформацію медичним працівникам та пацієнтам про те, як слід застосовувати **БІАРГІН**.

БІАРГІН схвалений для застосування при атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, у тому числі з проявами переміжної кульгавості, метаболічному алкалозі, гіперамоніємії, діабетичній ангіопатії, артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, гіперхолестеринемії, хронічних обструктивних захворюваннях легень, легеневої гіпертензії, затримці розвитку плода і прееклампсії - у складі комплексної терапії (див. інструкцію для медичного застосування для повної інформації про показання). Він містить аргініну гідрохлорид як діючу речовину і застосовується у вигляді інфузій.

ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

Огляд епідеміології захворювання.

Атеросклероз судин серця і головного мозку

Це хронічне захворювання, яке характеризується утворенням атеросклеротичних бляшок артерій, звуженням їхнього просвіту з наступним порушенням кровопостачання органів, ущільненням і втратою еластичності стінок судин.

Серйозна проблема, котра зачіпає чи не 100 відсотків населення.

Через ускладнення (інфаркт, інсульт, раптова смерть) вмирають близько 65% усіх людей, після 45-ти років - 100% чоловіків, а після 55-ти років – 100% жінок мають це захворювання різної стадії.

У структурі поширеності серед дорослого населення України в 2020 посідають серцево-судинні захворювання, (37,16%). Смертність складає понад 920,35 осіб на 100 тис. населення. Перше місце (68,9%) серед причин смерті посідає ішемічна хвороба серця внаслідок розвитку атеросклерозу.

Атеросклероз периферичних судин, у тому числі з проявами переміжної кульгавості

Атеросклероз - це судинне захворювання, що виникає як наслідок відкладання на внутрішній стінці судин так званих холестеринових бляшок, при цьому виникає процес закупорювання судини, цим самим звужуючи її просвіт. похолодання та зміна кольору кінцівки

Периферичні судинні захворювання (ПСЗ) є провідною причиною інвалідації серед людей віком від 60 років. Приблизно в 40% людей ПСЗ протікає безсимптомно. Поширеність збільшується з віком, від незвичайного розладу у людей молодше 40 (показники поширеності близько 2 - 4,5%), до загальної проблеми, яка зачіпає 1 з 10 пацієнтів у 70 років і 1 з 6 пацієнтів у 80 років.

Метаболічний алкалоз

Алкало́з— зрушення кислотно-лужного стану (КЛС) крові в лужний бік унаслідок накопичення абсолютного або відносного надлишку лужних речовин чи втрати кислих. Поширеність метаболічного синдрому серед дорослого населення, оцінена навіть за допомогою більш м'яких критеріїв 2001 г, досить висока і в США становить 23,7% (24% серед чоловіків і 23,4% серед жінок). При цьому у вікових групах 20-49 років метаболічний синдром частіше відзначають у чоловіків, у віці 50-69 років поширеність метаболічного

синдрому практично однакова у чоловіків і жінок, у той час як у осіб старше 70 років метаболічний синдром частіше виявляють у жінок.

Гіперамоніємія

При розпаді амінокислот утворюється вільний аміак, який володіє сильною токсичною дією на центральну нервову систему. Він знешкоджується за рахунок перетворення в сечовину в ході ряду реакцій, званих циклом сечовини. Синтез сечовини протікає за участю п'яти ферментів: карбамілфосфатсинтетази, орнітінтранскарбамілази, аргінінсукцинатсинтетази, аргінінсукцинатліази і аргінази. В цілому недостатність цих ферментів зустрічається з частотою 1: 30000 та служить однією з частих причин гіпераммоніємії. Гіперамоніємія виникає в результаті безлічі захворювань, тому отримати точні дані про її частоті складно. За загальною оцінкою, частота порушень циклу сечовини становить 1 випадок на 250 000 новонароджених в США і 1 на 440 000 новонароджених в світі.

Діабетична ангіопатія

Захворювання розвивається у людей, що страждають цукровим діабетом. Характеризується ураженням як дрібних судин (мікроангіопатії), так і артерій середнього і великого калібру (макроангіопатії). Основною причиною судинних уражень є метаболічні порушення, викликані інсуліновою недостатністю.

За даними ВООЗ, за останні десятиріччя поширеність цукрового діабету (ЦД) у країнах світу зросла в 1,5-2 рази і коливається в середньому від 1,5 до 3-4%, а в розвинутих країнах світу – до 8-10%. Кожні 10-15 років кількість хворих на ЦД подвоюється. На сьогодні у світі близько 180 млн. хворих на ЦД. Частим ускладненням ЦД є діабетична ангіопатія (ДА). Частота ДА дуже різниться, що залежить від багатьох чинників: методів дослідження, критеріїв діагностики, стану компенсації та тривалості

захворювання. Частота виразок нижніх кінцівок, які формуються в місцях кісткових виступів, серед хворих на ЦД коливається від 4 до 10%.

Артеріальна гіпертензія

Артеріальна гіпертензія (АГ) проявляється стійким підвищенням артеріального тиску: систолічного — до 140 мм. рт. ст. і вище, діастолічного — до 90 мм рт. ст. і вище. В основному на сьогоднішній день причина розвитку даного захворювання (есенціальної форми), на частку якого припадає близько 95%, поки не встановлена.

Підвищений артеріальний тиск або артеріальна гіпертонія – найгрізніший фактор розвитку інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. Більше 1,5 мільярдів людей у всьому світі страждають цим підступним захворюванням. Близько 45 відсотків хворих не знають, що вони мають високі цифри артеріального тиску. За даними офіційної статистики МОЗ в Україні зареєстровано 12122512 хворих на АГ, що складає 32,2% дорослого населення країни. Спостерігається стійке зростання поширеності АГ – більше, ніж удвічі в порівнянні з 1998 р. та на 170% у порівнянні з 2000 роком. Поширеність АГ серед хвороб системи кровообігу (ХСК) у дорослих (18 років і більше) становить 46,8%.

Хронічна серцева недостатність

Поширеності ХСН у популяції коливається від 1 до 5 %. Захворюваність — кількість випадків вперше діагностованої СН протягом року в популяції — згідно з різними даними становить від 150 до 500 випадків на 100 тис. населення (0,15–0,5 %), причому серед осіб у віці понад 45 років цей показник кожні 10 років подвоюється.

Найчастішою етіологічною причиною ХСН на сьогодні вважають загальні серцево-судинні захворювання, такі як гіпертонія і атеросклеротична хвороба,

за даними клінічних досліджень, діагностують у 60–75 % таких хворих. На інші причини ХСН припадає в цілому не більше 5 % випадків. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є єдиною основною причиною смерті для людей будь-якого віку і статі у всьому світі. Близько однієї третини смертей щорічно є результатом ССЗ.

Гіперхолестеринемія

Гіперхолестеринемія (ГХЕ) - це підвищення рівня холестерину (жироподобної речовини) в крові.

Гіперхолестеринемія - фактор розвитку атеросклерозу (хронічного захворювання, що характеризується ущільненням стінок артерій і звуженням їх просвіту з подальшим порушенням кровопостачання. У формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в Україні провідне місце посідають серцево-судинні захворювання. Серед причин смерті саме вони займають перше місце, складаючи 65% в структурі смертності населення. Поширеність ГХЕ за даними епідеміологічного дослідження ЕСЕ склала 62%. Виражена ж ГХС серед 1642 пацієнтів високого і дуже високого ризику, які звернулися в поліклініку до дільничного терапевта або кардіолога, виявлена в 44% випадках. Виявлення ГХС може істотно варіювати за результатами різних досліджень і залежить від контингенту обстежених

Хронічні обструктивні захворювання легень

ХОЗЛ – це невиліковна хвороба, для якої характерне стійке порушення руху повітряного потоку з легень, що ускладнює дихання.

ХОЗЛ —розповсюджена патологія, займає друге місце після серцево-судинних захворювань і четверте місце в структурі причин смертності. Від ХОЗЛ у світі щорічно помирають 2,75 млн пацієнтів. Експерти ВООЗ прогнозують що вони посідатимуть перше місце серед захворювань органів

дихання та третє місце серед усіх причин смерті. В Україні на ХОЗЛ хворіють близько 3 млн людей, або як мінімум 7% населення.

Легенева гіпертензія

Легенева гіпертензія (ЛГ) - синдром, пов'язаний з групою різних по своїй природі захворювань, при якому зазначають складні порушення функції легневих судин. В Україні офіційних статистичних даних за поширеністю ЛГ немає. За даними американських реєстрів, ЛГ виявляють в 1-4 випадках на 1 млн населення. У той же час експерти відзначають, що зазначена частота може бути більшою при більшому використанні діагностичних інструментальних методик. Співвідношення чоловіки / жінки серед хворих з ЛГ становить 1:2. Середній вік при встановленні діагнозу - 36 років. Середня тривалість симптомів захворювання до встановлення діагнозу становить приблизно 2 року, виживання протягом 1 року - 68%, впродовж 3 років - 48%, 5 років - 34%. Середня тривалість життя після встановлення діагнозу становить 2,8 роки.

Затримка розвитку плода і прееклампсія - у складі комплексної терапії.

Прееклампсія — це розвиток артеріальної гіпертензії після 20-го тижня вагітності, або посилення артеріальної гіпертензії, яка існувала до 20-го тижня вагітності і ознаками ушкодження інших органів/систем.

Гіпертензивні розлади діагностуються приблизно у 12–24% вагітностей. У структурі причин материнської смертності прееклампсія посідає в основному 3–4-е місце. Показник перинатальної смертності для даної патології коливається у межах 10–30%, перинатальної захворюваності – 463–780‰. Перинатальна захворюваність і смертність при прееклампсії зумовлені недоношеністю (30,0%), хронічною гіпоксією (40,0%), внутрішньоутробною затримкою розвитку плода (30,0%).

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

У дослідження Tehran Lipid and Glucose Study тривалістю 6,3 роки були включені 1 237 чоловіків і жінок. Ризик розвитку метаболічного синдрому оцінювався відносно загального споживання L-аргініну, споживання L-аргініну тваринного та рослинного походження з урахуванням усіх інших супутніх чинників. Після 6 років спостереження збільшене споживання L-аргініну (білку тваринного походження супроводжувалося підвищеним ризиком розвитку метаболічного синдрому (відношення між величинами ризику становило 1,49). Збільшене споживання L-аргініну рослинного походження супроводжувалося зменшенням ризику розвитку метаболічного синдрому до 0,58. Робиться висновок про наявність захисного ефекту L-аргініну рослинного походження відносно ризику розвитку метаболічного синдрому, тоді як L-аргінін тваринного походження належить до числа аліментарних факторів ризику метаболічних порушень [Mirmiran P., Moghadam S.K., Bahadoran Z., Ghasemi A., Azizi F. *Dietary L-Arginine Intakes and the Risk of Metabolic Syndrome: A 6-Year Follow-Up in Tehran Lipid and Glucose Study* // *Prev. Nutr. Food Sci.*-2017.-V. 22, N 4.-P. 263–270].

У дітей двох сімейств були застосовані внутрішньовенно розчини аргініну-гідрохлориду та орнітину-аспартату. Троє дітей сімейства WOL. страждали на гіпераргінінемію та гіперамоніємію в результаті дефіциту аргінази. У них розвивалась вторинна цистин-лізинурія. Троє дітей WIL. страждали на м'язову гіпотонію, карликовість, неповний нирковий тубулярний ацидоз і первинну цистинурію.

Метою дослідження була верифікація, як та якою мірою штучне підвищення рівня однієї сироваткової амінокислоти може чинити вплив на сироваткову концентрацію та втрату з сечею інших амінокислот.

Відзначені варіації амінокислот у циклі сечової кислоти могли інтерпретуватися як відображення відомих метаболічних шляхів.

Зроблено додаткові ремарки стосовно парадоксу щодо лізинемії/лізинурії після інфузії аргініну з одночасним зростанням вмісту незамінних амінокислот у сироватці та сечі [Mardens Y., Clara R., Terheggen H. *Intravenous loading with arginine-hydrochloride and ornithine-aspartate in siblings of two families, presenting a familial neurological syndrome associated with cystinuria // Biomedicine.-1976.-V. 24, N.3.-P-191-199*].

У дослідженнях встановлено, що L-аргінін, напівнезамінна катіонна амінокислота, яка бере участь у багатьох сферах фізіології та метаболізму людини, є попередником оксиду азоту, який чинить вирішальний вплив на функцію ендотелію. Застосування аргініну, за даними клінічних досліджень, є безпечною та ефективною терапією для багатьох нозологій, особливо судинних захворювань, які реагують на дефіцит ендотелій-залежного фактора розслаблення, включно з переміжною кульгавістю, стенокардією та еректильною дисфункцією. Однак метаболізм L-аргініну до цього часу повністю не вивчений, що визначає обмеженість його застосування в клінічній практиці. У наведеному огляді зазначається ефективність L-аргініну як потенційного терапевтичного варіанту при судинних порушеннях. [Calabrò R.S., Gervasi G., Bramanti P. *L-Arginine and vascular diseases: lights and pitfalls! // Acta Biomed.- 2014.-V. 85, N. 3.-P. 222-228*].

A. Jabłęcka та співавтори (2004), обстеживши 32 пацієнтів із атеросклеротичним ураженням периферичних артерій II та III стадії за Fontaine, встановили суттєве підвищення рівня NO та загального антиоксидантного статусу (total antioxidant status — TAS) у зв'язку з прийомом протягом 28 днів L-аргініну в дозі 2 або 4 г тричі на добу. У рандомізованому дослідженні R.K. Ока та співавторів (2005) за участю 80 пацієнтів із ураженням периферичних артерій і переміжною кульгавістю, які отримували L-аргінін у дозі 3, 6 або 9 г/добу в 3 прийоми протягом 12 тижнів, виявлено тенденцію до збільшення швидкості ходьби. Більш значне збільшення дистанції ходьби відзначено в групі, яка отримувала L-аргінін у дозі 3 г/добу. Препарат добре переносився, значних несприятливих ефектів не відзначалось [Jabłęcka A., Chęciński P., Krauss H. et al. (2004) *The influence of two different*

doses of L-arginine oral supplementation on nitric oxide (NO) concentration and total antioxidant status (TAS) in atherosclerotic patients. Med. Sci. Monit., 10(1): CR29–32].

У проведеному дослідженні застосування L-аргініну в дозі 9 г на день протягом 1 місяця в пацієнтів із діабетом 2 типу супроводжувалося зростанням периферичної та печінкової чутливості до інсуліну, що викликало покращення функції периферичних судин. Не було встановлено жодних змін у масі тіла, вмісті глікозильованого гемоглобіну, рівні калію в сироватці крові, діастолічному АТ або ЧСС на тлі достовірного зниження систолічного АТ [Piatti P.M., Monti L.D., Valsecchi G. et al. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* – 2001.-V. 24, N.5.-P. 875-880].

Пацієнти з діабетом характеризуються зниженим рівнем L-аргініну в крові. У подвійному сліпому пілотному дослідженні оцінювалась ефективність застосування L-аргініну в вигляді крему зі вмістом L-аргініну 4 мг/см² у нормалізації функції судин кінцівки. Топічне застосування препарату сприяло нормалізації як кровотоку в кінцівці, так і її температури. Ці дані вказують на можливість зменшення мікросудинних порушень, пов'язаних із ЦД, застосуванням L-аргініну [Fossel ET. Improvement of temperature and flow in feet of subjects with diabetes with use of a transdermal preparation of L-arginine: a pilot study // *Diabetes Care.*- 2004.-V. 27, N. 1.-P. 284-285].

У мета-аналізі 11 плацебо-контрольованих досліджень, які включали загалом 387 пацієнтів, визначався ефект L-аргініну на АТ в осіб як із наявністю, так і з відсутністю різних порушень.

L-аргінін застосовувався в дозах від 4 до 24 г на день протягом від 2 до 24 тижнів (в середньому — 4 тижні). Відзначено достовірне зниження систолічного (на 5,39 мм рт. ст.) та діастолічного (на 2,66 мм рт. ст.) тиску. Цей мета-аналіз дає додаткові докази того, що застосування L-аргініну значно

знижує як систолічний, так і діастолічний АТ [Dong J.Y., Qin L.Q., Zhang Z. et al. *Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials* // *Am. Heart J.*-2011.-V.162, N. 6.-P. 959-965].

Застосування L-аргініну в осіб із тяжкою застійною серцевою недостатністю (ЗСН) в кількох дослідженнях супроводжувалося покращенням серцевої функції [Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J., Herbaczyńska-Cedro K., Ceremużyński L. *L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure* // *Kardiol Pol.* -2004.-V.60, N.4.-P.348-353, Bocchi E.A., Vilella de Moraes A.V., Esteves-Filho A. et al. *L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure* // *Clin. Cardiol.*- 2000.-V.23, N.3.-P.205-210]. Однак в одному з досліджень усі гемодинамічні параметри після застосування L-аргініну залишилися незмінними, хоча у здорових пацієнтів L-аргінін викликав зростання ударного об'єму та серцевого індексу [Piccirillo G., Raffaele Q., Fimognari F., et al. *Influence of L-arginine and vitamin C on the autonomic nervous system in chronic heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy* // *Am. J. Cardiol.*- 2004.-V.93, N.5.-P.650-654]. У той же час, у комбінації з лозартаном (по 50 мг протягом 2 послідовних днів) у 9 пацієнтів із ЗСН II–III ФК NYHA) L-аргінін (20 г в/в після другої дози лозартану) викликав достовірно більш виражене зростання серцевого викиду порівняно з ізольованим застосуванням лозартану [Koifman B., Topilski I., Megidish R. et al. *Effects of losartan + L-arginine on nitric oxide production, endothelial cell function, and hemodynamic variables in patients with heart failure secondary to coronary heart disease* // *Am. J. Cardiol.*- 2006.-V.98, N.2).-P.172-177].

Посилення продукції та вивільнення NO (оксид азоту), викликане L-аргініном, може діяти як антиоксидант і сприяти покращенню функції судин в пацієнтів із гіперхолестеринемією. А.Д. Махвелл і співавтори (2000) у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 43 пацієнтів у віці 57±10 років із гіперхолестеринемією та порушенням дилатації (розширення) артерій, обумовленої кровотоком (flow-mediated dilation — FMD), встановили

позитивні зміни при пероральному прийомі 6–21 г/добу L-аргініну. Вазодилаторна функція ендотелію покращилася з $6,5 \pm 3$ до 10 ± 5 % [Maxwell A.J., Anderson B., Zapien M.P., Cooke J.P. (2000) *Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity. Cardiovasc. Drugs Ther.*, 14(3): 309-316].

При кістозному фіброзі легень дефіцит утворення оксиду азоту в дихальних шляхах може призводити до їх обструкції. У клінічному дослідженні, проведеному на здорових випробуваних, застосовувався розпилений L-аргінін (18 мл 7 % розчину, який містить 1,3 г L-аргініну) порівняно з розчином плацебо. У групі лікування відзначено помірне, але статистично значуще покращення функції легень. Дані показують, що вдихання розпиленого L-аргініну може бути одним із підходів до нормалізації функції легень у хворих із кістозним фіброзом [Grasemann H., Kurtz F., Ratjen F. *Inhaled L-arginine improves exhaled nitric oxide and pulmonary function in patients with cystic fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2006.-V.174, N. 2.-P. 208-212].

У 10 пацієнтів із серповидноклітинною анемією та легеневою гіпертензією (середній вік 32,7 року) застосування L-аргініну (0,1 г/кг тричі на день протягом 5 днів) супроводжувалося зниженням систолічного тиску в легеневій артерії на 15,2 % (з $63,9 \pm 13$ до $54,2 \pm 12$ мм рт. ст.). Через 1 міс. у 4 пацієнтів рівень тиску повернувся до вихідного, в одного пацієнта відзначено погіршення і він був госпіталізований із гострим синдромом, у 4 пацієнтів відзначено стабільне покращення [Morris C.R., Morris S.M. Jr, Hagar W. et al. *Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2003.-V.168, N. 1.-P.63-69].

Встановлено позитивний ефект L-аргініну в жінок із АГ (артеріальна гіпертензія) та з ризиком розвитку передекламсії. L-аргінін застосовується перорально або внутрішньовенно в дозі від 6 до 30 г на день у 3 прийоми. Протипоказання до застосування L-аргініну не встановлені. Однак він не рекомендується при гострому інфаркті.. Слід застосовувати L-аргінін із

обережністю в поєднанні з нітратами. L-аргінін може потенціювати ефект ізосорбиду динітрату та інших донорів оксиду азоту типу нітрогліцерину. Непередбачуваною може виявитися дія L-аргініну в поєднанні з холестерин-знижувальними препаратами. L-аргінін чинить виражену вазодилататорну дію та може спричиняти гіпотензію [Morris C.R., Hamilton-Reeves J., Martindale R.G., Sarav M., Ochoa Gautier J.B. *Acquired amino acid deficiencies: a focus on arginine and glutamine // Nutr Clin Pract.*- 2017.V.32, n1, (suppl):30S-47S].

L-аргінін сприяє внутрішньоутробному росту плода за рахунок збільшення продукції оксиду азоту та покращення кровообігу в пупковій артерії. У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні за участю 83 вагітних із передеклампсією К. Rytlewski та співавтори (2006) встановили значне зниження індексу пульсації пупкової артерії в пацієток, які отримували додатково до стандартної терапії L-аргінін 3 г/добу, починаючи з 3-го тижня терапії. Терапія L-аргініном сприяла суттєвому підвищенню індексу пульсації середньої мозкової артерії та церебро-плацентарного коефіцієнта. Тривалість вагітності та оцінка новонароджених за шкалою Апгар також була вищою в групі лікування [Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R. et al. (2006) *Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 99(2): 146-152].

Невідомі дані щодо ефективності лікування.

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу на такі групи як вагітні та годуючі жінки, діти

Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p>Підвищена чутливість до складових препарату</p>	<p>Можливі реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок.</p>	<p>Внесення інформації в інструкцію для застосування ЛЗ</p>
<p>Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз</p>	<p>Необхідно враховувати, що протипоказано застосування у хворих з порушеннями функції нирок, оскільки прийом препарату може викликати гіперкаліємію. При захворюваннях нирок з порушенням обміну електролітів препарат застосовувати з обережністю.</p>	<p>Внесення інформації в інструкцію для застосування ЛЗ</p>
<p>Застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону</p>	<p>При застосуванні лікарського засобу необхідно враховувати, що він може спричинити виражену та стійку гіперкаліємію на тлі ниркової недостатності у пацієнтів, які приймають або приймали спіронолактон. Попереднє застосування калійзберігаючих діуретиків також може сприяти підвищенню концентрації калію в крові.</p>	

Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі)	Можливі коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця.	Внесення інформації в інструкцію для застосування ЛЗ

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Немає	Не застосовно

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Немає	Не застосовно

Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та

рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Для препарата заявником не плануються додаткові заходи з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки.

Достатньо рутинних заходів з мінімізації ризиків, які детально відображені в інструкції для медичного застосування.

План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Оскільки немає запланованих заходів у референтного препарата, застосовується рутинний фармаконагляд.

Інформація з безпеки генеричного лікарського засобу **БІАРГІН** відповідає інформації референтного лікарського засобу.

Дослідження для лікарського засобу **БІАРГІН** не потрібні.