

УДК 619:57.084

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-73-81

Служба мониторинга безопасности лекарственных препаратов в организациях-разработчиках / производителях лекарственных средств для ветеринарного применения

Надежда Петровна Бирюкова, Вера Владимировна Напалкова,
Анна Владимировна Морозова

Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов, 123022, Москва, Звенигородское шоссе, д. 5, e-mail: kanc@vgnki.ru

Поступила в редакцию: 19.04.2019; принята в печать: 23.04.2019

Аннотация

Опасность развития у животных осложнений вследствие лекарственной терапии повышает ответственность разработчиков/производителей за безопасность лекарственных препаратов для ветеринарного применения, в том числе находящихся в гражданском обороте. На момент принятия решения о государственной регистрации лекарственного препарата информация, полученная в процессе его доклинических и клинических исследований о нежелательных реакциях и побочном действии, не может быть полной, так как эти исследования ограничены небольшим количеством и аналогичностью подопытных животных и относительно короткой продолжительностью экспериментов. Кроме этого, при длительном применении препарата возможны отсроченные неблагоприятные побочные реакции, которые могут возникать через месяцы и годы после воздействия лекарственного средства на живой организм. Учитывая это, в организации-производителе (или организации-разработчике) лекарственного препарата должна эффективно функционировать система фармаконадзора, основной задачей которой является мониторинговые исследования безопасности лекарственных средств в предрегистрационный период, отслеживание и анализ данных о действии лекарственного препарата, когда он находится в гражданском обороте, и принятие адекватных мер для предупреждения неблагоприятных последствий лекарственной терапии. В результате проведенного анализа систематизированы данные нормативно-правовых и методических документов по вопросам организации мониторинга безопасности фармакологических лекарственных средств, подготовлены рекомендации, актуализированные с положениями международных и отечественных законодательных нормативных и информационно-справочных документов, относящихся к методологии организации фармаконадзора и мониторингу безопасности лекарственных средств.

Ключевые слова: мониторинговые исследования безопасности лекарственных средств, фармаконадзор, пострегистрационные исследования, нежелательные реакции, побочное действие.

Для цитирования: Бирюкова Н. П., Напалкова В. В., Морозова А. В. Служба мониторинга безопасности лекарственных препаратов в организациях-разработчиках/производителях лекарственных средств для ветеринарного применения // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 73–81. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-73-81.

© Бирюкова Н. П., Напалкова В. В., Морозова А. В.

Drug Safety Monitoring Service in Developing Organizations/Manufacturers of Drugs for Veterinary Use

Nadezhda P. Biryukova, Vera V. Napalkova, Anna V. Morozova

All-Russian State Center for Quality and Standardization of Medicines for Animals and Feed, 5 Zvenigorodsk highway, Moscow, 123022, e-mail: kanc@vgnki.ru

Received on 19.04.2019; accepted for printing on: 23.04.2019

Abstract

The danger of animal complications due to drug therapy increases the responsibility of developers/manufacturers for the safety of medicinal products for veterinary use, including those in civilian circulation. At the time of making a decision on the state registration of a drug, information obtained during its preclinical and clinical studies on undesirable reactions and side effects cannot be complete, since these studies are limited to a small number and similarity of experimental animals and a relatively short duration of experiments. In addition, with long-term use of the drug may be delayed adverse side reactions that can occur months and years after exposure of the drug to a living organism. Considering this, the pharmacovigilance system should function effectively in the producer (or developer) of the drug, the main task of which is monitoring monitoring of drug safety during the pre-registration period, tracking and analyzing data on the effect of the drug when it is in public circulation, and taking adequate measures to prevent adverse effects of drug therapy. As a result of the analysis, data on regulatory and methodological documents on the organization of monitoring the safety of pharmacological drugs were systematized, recommendations prepared with the provisions of international and domestic legislative regulatory and information documents related to the methodology of organizing pharmacovigilance and monitoring drug safety were prepared.

Keywords: monitoring studies of drug safety, pharmacovigilance, post-registration studies, adverse reactions, side effects.

For citation: Biryukova N. P., Napalkova V. V., Morozova A. V. Drug safety monitoring service in development organizations/manufacturers of medicines for veterinary use. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (2): 73–81. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-73-81.

Введение

Появление на рынке большого числа лекарственных средств расширяет возможности успешного лечения животных, но в то же время повышает риск нанесения вреда пациенту. Опасность развития тяжелых осложнений, вызванных лекарственными препаратами, привлекает внимание ученых и практиков к проблеме безопасности лекарственной терапии [1, 2, 5]. Своевременное выявление неблагоприятных побочных реакций и информирование о них регуляторных органов позволяет проводить их анализ и на основании его результатов разрабатывать и внедрять в практику меры, направленные на предупреждение неблагоприятных последствий лекарственной терапии, повышая ее безопасность [6–10].

Решение о применении в ветеринарии лекарственного препарата определяется соот-

ношением ожидаемой пользы к возможному риску его применения (польза/риск), которое зависит не только от фармацевтических и фармакотоксикологических свойств препарата, но и от показаний, по которому он применяется, наличия (или отсутствия) на рынке альтернативных лекарственных средств, применяемых по данному показанию. Соотношение польза/риск оценивается на основании информации, которая имеется на момент принятия решения о государственной регистрации лекарственного препарата.

Сведения, полученные в процессе пре-регистрационных доклинических и клинических исследований о нежелательных реакциях, побочном действии и эффективности лекарственного препарата могут подвергаться значительным изменениям при его применении на практике. Результаты рандомизиро-

ванных клинических исследований не могут содержать полную информацию, поскольку возможности таких исследований ограничены небольшим числом и аналогичностью подопытных животных (жесткие критерии включения животных в исследования), а также относительно короткой продолжительностью эксперимента. Отсроченные неблагоприятные побочные реакции, токсичность при длительном применении лекарственного препарата (эмбриотоксический, тератогенный, канцерогенный, мутагенный эффекты) могут возникать через месяцы и годы после воздействия лекарственного средства, в том числе у животных, подвергшихся воздействию препарата внутривутробно [3, 4]. Ограничены возможности клинических испытаний и в плане выявления значимых лекарственных взаимодействий при совместном применении нескольких лекарственных препаратов, поэтому не исключен риск, сопряженный с их непредсказуемым взаимодействием. Информация о редких и серьезных побочных реакциях, хронической токсичности, использовании в специфических группах (например, для лечения старых, новорожденных или беременных животных) и лекарственном взаимодействии часто бывает неполной в предмаркетинговых исследованиях. Оценка ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата может также меняться при появлении на рынке новых, более эффективных и/или безопасных лекарственных средств, назначаемых при тех же показаниях.

В результате проведенного анализа систематизированы данные нормативно-правовых и методических документов по вопросам организации мониторинга безопасности фармакологических лекарственных средств, подготовлены рекомендации, актуализированные с положениями международных и отечественных законодательных нормативных и информационно-справочных документов, относящихся к методологии организации фармаконадзора и мониторингу безопасности лекарственных средств.

Общая часть

Для отслеживания побочных эффектов лекарственных препаратов существуют системы фармаконадзора – мониторинговые исследования безопасности лекарственных средств как в предрегистрационный период, так и

отслеживание, и анализ данных о действии препарата в пострегистрационный период, то есть, когда лекарственный препарат поступил в оборот (на рынок). Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что своевременное выявление непредвиденных побочных реакций (НПР) и информирование о них регуляторных органов позволяет проводить их анализ и на основании его результатов разрабатывать и внедрять меры, направленные на предупреждение неблагоприятных последствий лекарственной терапии, повышая ее безопасность.

В соответствии с 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и международными нормами ответственность за безопасность выпускаемых лекарственных средств несет производитель/держатель регистрационного удостоверения, поэтому он обязан осуществлять постоянный контроль за безопасностью своей продукции и с учетом новой информации регулярно проводить повторную оценку соотношения польза/риск.

Производителям/держателям регистрационного удостоверения необходимо осуществлять мероприятия по мониторингу безопасности лекарственных средств в тесном контакте с регуляторными органами, сообщать федеральному органу исполнительной власти данные о выявленных побочных действиях, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их ветеринарному применению. Это позволит значительно снизить вероятность возникновения неблагоприятных последствий применения лекарственных препаратов за счет выявления факторов риска их развития, и разработки на основании полученных данных соответствующих рекомендаций для ветеринарных и фармацевтических специалистов.

С целью повышения ответственности организации за качество и безопасность лекарственного препарата, а также за своевременное принятие, в случае необходимости, адекватных мер, направленных на повышение безопасности лекарственной терапии, внутри организации-производителя лекарственного препарата и/или держателя регистрационного удостоверения (далее Организации) должна эффективно функционировать система фармаконадзора, которая в случае запроса фе-

деральным органом исполнительной власти (Россельхознадзором) информации о безопасности лекарственного препарата обязана представить всю имеющуюся информацию, позволяющую оценить соотношение польза/риск при применении препарата.

В целях эффективной работы службы фармаконадзора в Организации назначают Уполномоченного по фармаконадзору – специалиста с высшим ветеринарным, медицинским или фармацевтическим образованием, прошедшего дополнительную подготовку по фармаконадзору, который разрабатывает и согласовывает с регуляторными органами план фармаконадзора, в процессе разработки нового лекарственного препарата, перед его регистрацией или в других случаях, когда в этом возникает необходимость. План фармаконадзора разрабатывается на каждый лекарственный препарат и включает основные и дополнительные меры по мониторингу безопасности.

Для лекарственных препаратов, применение которых сопряжено со значительным риском развития НПР, и/или для лекарственных препаратов, о безопасности которых имеется недостаточно информации, должны быть предусмотрены дополнительные меры, направленные на решение этих проблем. План должен обновляться на существенных этапах обращения лекарственного препарата и по мере получения новой важной информации о безопасности продукта. В план фармаконадзора следует включать обзор известных данных по безопасности с приведением информации о важных выявленных рисках, потенциальных рисках и важных рисках, о которых имеется недостаточно информации.

Основной порядок осуществления фармаконадзора включает следующие этапы:

- внедрение систем и механизмов, обеспечивающих предоставление в доступной форме информации обо всех НПР, выявленных сотрудниками организации;
- своевременное предоставление регуляторным органам: спонтанных сообщений о НПР, отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного препарата и периодических отчетов по безопасности (PSUR);
- непрерывный мониторинг профиля безопасности лекарственных средств, включа-

ющий сбор спонтанных сообщений, оценку соотношения польза/риск, внесение изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата, и взаимодействие с регуляторными органами.

План действий по каждой выявленной проблеме безопасности лекарственного препарата должен иметь следующую структуру: обозначение проблемы (например, гепатотоксичность, кардиотоксичность и др.); цель предлагаемых мер; обоснование предлагаемых мер; основные этапы оценки и отчетности.

Важную роль в выявлении и оценке проблем, связанных с безопасностью лекарственных препаратов, играет система организации получения сообщений о НПР. Основными источниками информации о НПР являются ветеринарные работники и пользователи лекарственных препаратов. Основные каналы поступления информации – спонтанные сообщения ветеринарных работников, сотрудников организации, в том числе ветеринарных представителей, телефон «горячей линии», Интернет-ресурсы организации.

Спонтанные сообщения. Это информация о НПР, поступающая от работников ветеринарии, пользователей, регуляторных органов и других организаций (региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств, токсикологические центры и др.). В сообщениях описывается одна или более НПР у животных, которым применяли лекарственный препарат в ветеринарной практике. Для получения информации от пользователей и ветеринарных работников следует организовать телефонную линию или расширить функции уже существующей. Информацию о телефоне для сообщений о НПР, почтовом и электронном адресе службы фармаконадзора организации следует размещать в инструкции по применению лекарственного препарата или на упаковке, а также в других информационных ресурсах организации (Интернет, информационные брошюры и др.).

Стимулированные сообщения. Метод стимулированных сообщений используется на ранних этапах обращения лекарственного средства в течение ограниченного периода времени. В процессе активного распространения среди ветеринарных работников информации о безопасности лекарственного препарата, мерах предосторожности, которые

необходимо соблюдать при его применении, также распространяются формы извещения о НПР и ветеринарных работников просят отправлять информацию о подозреваемой НПР любым наиболее удобным для них способом (по почте, электронной почте, факсу и т. п.).

Активный мониторинг безопасности лекарственного препарата. В отличие от пассивного наблюдения, активный мониторинг предполагает планирование и организацию процесса непрерывного сбора информации с целью максимального выявления всех неблагоприятных эффектов.

Основной способ активного мониторинга – это регистрация НПР в ходе наблюдения ветеринарного врача за животными-пациентами, которым применяли лекарственный препарат в стационаре.

Активный мониторинг за животными-пациентами, получающими определенный лекарственный препарат амбулаторно, проводится следующим образом: владельцу животного, которому назначен этот препарат, предлагают заполнить анкету, и просят разрешение на последующий контакт с представителем организации для выяснения эффективности лечения и проявления побочных эффектов. Активный мониторинг может также осуществляться путем анализа ветеринарной документации или опроса ветеринарных врачей определенных учреждений для получения репрезентативной выборки. Данный подход наиболее эффективен для лекарственных препаратов, используемых, в основном, в учреждениях стационарного типа или регулярно посещаемых владельцами животных.

С целью выявления НПР служба фармаконадзора организации должна проводить мониторинг Интернет-ресурсов и специализированной литературы, сообщений от регуляторных органов, сообщений от партнеров и других баз данных.

Уполномоченный по фармаконадзору осуществляет координацию работы по безопасности лекарственных средств и отвечает за:

- функционирование и управление системой фармаконадзора в Организации;
- сбор, анализ и обобщение данных о выявленных НПР и о других проблемах с безопасностью и/или терапевтической эффективностью лекарственного препарата,

разрешенного к обращению на территории Российской Федерации;

- осуществление постоянной связи с регуляторными органами.

В обязанности уполномоченного по фармаконадзору входит обеспечение надлежащей работы службы фармаконадзора организации и эффективности ее функционирования, в том числе: создание и поддержание системы, гарантирующей доступность информации обо всех подозреваемых НПР, подготовку и предоставление в установленные сроки и в установленном формате в Россельхознадзор следующей информации:

- извещений о НПР и отсутствии терапевтической эффективности лекарственного препарата;
- периодических отчетов по безопасности (Periodic Safety Update Report);
- дополнительной информации по запросам компетентных органов, необходимой для оценки соотношения польза/риск, в том числе информации об ареале и объемах продаж лекарственных препаратов.

Информация о развитии серьезных (смерть, вынужденный убой животного, нетрудоспособность, врожденные аномалии развития), и непредвиденных (не отраженных в инструкции по применению лекарственного препарата), подозреваемых НПР на лекарственный препарат на территории Российской Федерации, в течение 5 рабочих дней с момента получения информации о НПР должна направляться (в виде «Извещения о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств») в территориальное управление Россельхознадзора по субъекту Российской Федерации.

Информация о подозреваемых НПР, не относящихся к категории «серьезных непредвиденных», также направляется в территориальное управление Россельхознадзора по субъекту Российской Федерации. В случае применения препарата по незарегистрированным показаниям (off-label use) или в дозах, превышающих терапевтические, следует указывать на это при описании НПР. Информация о НПР, выявленных за рубежом и не относящихся к категории «серьезных непредвиденных», представляется в составе Периодического отчета по безопасности лекарственных средств (ПОБЛС).

Организация представляет в уполномоченный федеральный орган письма с информацией о новых проблемах с безопасностью лекарственного препарата, разрешенного к ветеринарному применению в Российской Федерации, включая сведения о решениях, принятых в других странах на основании новых данных о безопасности (ограничение или запрещение применения, дополнения и изменения в инструкции по применению в разделах, касающихся безопасности препарата, и др.).

О «серьезных подозреваемых НПР», выявленных за рубежом, рекомендуется сообщать не позднее чем через 10 сут с момента получения информации о НПР представителями компаний или производителями/держателями регистрационного удостоверения (день получения информации производителем считается днем 0). Обо всех подозреваемых НПР и случаях неэффективности препарата, выявленных на территории Российской Федерации, следует также сообщать не позднее следующих сроков с момента получения сведений представительством компании в России: 5 рабочих дней в случае, если НПР привела к летальному исходу или создала угрозу жизни; 10 рабочих дней в случае развития непредвиденных серьезных НПР или отсутствия терапевтической эффективности лекарственного средства, 30 рабочих дней в случае развития других НПР. Сведения об административных мерах в отношении препарата, зарегистрированного в Российской Федерации, принятые в других странах, производитель и/или держатель регистрационного удостоверения представляет в течение 15 рабочих дней с момента получения представительством компании в России.

В целях установления соответствия ранее имевшейся информации по безопасности лекарственного препарата, информации, полученной за отчетный период, и при необходимости принятия на основании новых данных решения о внесении изменений в регистрационную документацию лекарственного препарата, составляется периодический отчет ПОБЛС. Организации представляют ПОБЛС на все разрешенные к применению в России лекарственные препараты для ветеринарного применения (оригинальные и воспроизведенные). Данные по безопасности препарата, включенные в ПОБЛС, должны соответство-

вать отчетному периоду. Все неблагоприятные эффекты, информация о которых содержится в спонтанных сообщениях (за исключением случаев, когда ветеринарные работники расценивают их по-иному), следует расценивать как НПР, т. е. как реакцию, связанную с применением лекарственного средства.

Необходимо включать в ПОБЛС анализ информации об увеличении частоты сообщений об известных НПР. Результаты анализа должны позволять определить, отражают ли данные об увеличении частоты сообщений об известных НПР изменение профиля безопасности лекарственного препарата или могут быть объяснены другими причинами (например, особенностями популяции животных-пациентов или длительностью применения). При описании НПР необходимо использовать точные термины; представлять информацию на оригинальном языке с приложением резюме анализа на русском языке; в случае отсутствия в сообщении от ветеринарных работников диагноза, приводить предполагаемый диагноз на основании описания симптомов и лабораторных данных (обязательно указав это); в случае несогласия производителя с диагнозом ветеринарного работника указывать, сообщать всю информацию, которая была получена при описании конкретного случая.

Российские Организации представляют ПОБЛС на русском языке. Зарубежные Организации могут представлять ПОБЛС на английском языке с обязательным переводом на русский язык раздела «Резюме» («Executive summary»). В разделе «Резюме» в соответствии с международными требованиями необходимо указывать: число стран, в которых применяется лекарственный препарат; дозы, показания к применению; данные, которые дополнили основную информацию по безопасности; число пациентов, получавших препарат (или другие данные, позволяющие оценить объем его использования); число зарегистрированных серьезных и несерьезных НПР, которые вошли в Список (перечень) и сводные таблицы отчета; новые данные, связанные с безопасностью, которые обсуждаются в отчете, краткое заключение по безопасности средства.

В соответствии с необходимостью оценивать безопасность применения лекарственных средств в Российской Федерации в со-

проводительное письмо к ПОБЛС (на русском языке) следует также включать: перечисление всех НПР, выявленных на территории России за отчетный период; перечисление произошедших на территории Российской Федерации серьезных непредвиденных подозреваемых НПР (за отчетный период); данные о серьезных неблагоприятных клинических последствиях, развившихся вследствие неправильного применения средства (с нарушением официально утвержденной инструкции) в Российской Федерации, например, использование по незарегистрированному показанию, превышение максимальной терапевтической дозы, неправильный путь введения и т. д.); информацию о количестве использованного препарата в целом в России и в отдельных регионах страны (за отчетный период).

В случае, когда лекарственные препараты производятся и/или распространяются двумя или большим числом организаций, ПОБЛС предоставляет каждый держатель регистрационного удостоверения.

Если организации связаны контрактными отношениями, необходимо определить организацию, ответственную за информирование о безопасности и предоставление ПОБЛС, и уведомить об этом Россельхознадзор. В ПОБЛС необходимо включать все данные о безопасности лекарственного средства, полученные от организации-партнера (даже если известно, что эти данные вошли в ПОБЛС другой организации).

Индивидуальные случаи НПР следует представлять в виде списка и/или итоговой таблицы.

Список должен содержать основную (не обязательно детальную) информацию о НПР и позволять идентифицировать отдельные сообщения в случае необходимости более подробного ознакомления с ними.

При большом числе сообщений о НПР их следует представлять как в виде списка, так и в виде итоговой таблицы. Симптомы НПР следует группировать в соответствии с анатомической (системы и органы) классификацией.

Целесообразно выделить отдельные таблицы (или графы) для серьезных НПР, несерьезных НПР. При небольшом числе сообщений о НПР или в случае, когда информацию трудно представить в форме таблицы, можно ис-

пользовать другой, более подходящий, способ представления данных.

Анализ применения лекарственного препарата должен соответствовать тому периоду, за который представлен ПОБЛС. Необходимо указать методы, применявшиеся для получения и оценки общего количества использованного препарата. Когда невозможно оценить число животных, получавших лекарственный препарат, необходимо объяснить причины этого. В таком случае используют другие способы оценки, такие как число проданных упаковок и другие приемлемые методы. Если данные основаны на информации, полученной за неполный отчетный период, их можно экстраполировать на весь период ПОБЛС. При этом необходимо объяснить, какие данные использовались и возможна ли экстраполяция (например, стабильные продажи за длительный период времени, сезонное использование средства). В ПОБЛС следует указывать информацию о количестве использованного лекарственного препарата в России и в отдельных регионах страны. По возможности следует приводить отдельно данные по разным видам, возрастным группам животных. Если в ПОБЛС включают данные о НПР, полученные при проведении клинических исследований зарегистрированных препаратов, необходимо это указать и привести соответствующие данные по количеству использованного препарата.

Может быть получена информация об индивидуальных случаях нежелательных реакций после подачи ПОБЛС. Если эта информация важна, то ее необходимо включить в следующий отчет.

Организации следует следить за научными публикациями и рассматривать НПР, развившиеся на действующее вещество, входящее в состав производимого препарата. Если конкретный литературный случай описан в нескольких источниках, информацию о нем включают в ПОБЛС один раз. Необходимо указывать, из какого источника получено сообщение. Если держатель регистрационного удостоверения располагает незначительным количеством новой информации, касающейся безопасности, целесообразно включить в ПОБЛС сообщения от пользователей. Такие сообщения не анализируют.

Необходимо описать критерии включения в ПОБЛС индивидуальных случаев развития НПР и привести краткий статистический анализ поступивших сообщений о нежелательных реакциях, при этом указать: число всех сообщений; общее число НПР, описанных в сообщениях; число сообщений, которые соответствуют критериям включения в ПОБЛС; число сообщений, которые не соответствуют критериям включения в ПОБЛС; число серьезных случаев; число несерьезных случаев; число НПР, «не включенных» в ПОБЛС.

При описании и объяснении случаев неэффективности терапевтического действия, особенно при лечении серьезных и угрожающих жизни состояний/заболеваний, например, наиболее тяжелых или непредвиденных случаев (их природы, механизма, частоты сообщений и т. д.), акцент должен быть сделан на обсуждении конкретного случая.

В ПОБЛС необходимо включать информацию и обсуждение результатов всех законченных исследований (неклинических, клинических, токсикологических), а также публикации (статьи, тезисы и др.) об исследованиях, содержащих сведения (как положительные, так и отрицательные), которые могут изменить представление о безопасности средства. Все виды исследований должны быть с четким и кратким описанием дизайна исследования и его результатов; особое внимание следует уделять стандартным оценкам безопасности полученных данных.

Заключение отчета по безопасности лекарственного препарата должно быть направлено на общую оценку соотношения польза/риск в свете данных, представленных в отчете, и содержать информацию о том, какие данные не соответствуют прежним представлениям о безопасности и референтной информации по безопасности, изложенной в инструкции по ветеринарному применению, а также разъяснение и обоснование любых рекомендованных или предпринятых мер по повышению безопасности лекарственного препарата.

Заключение

Методические подходы к организации службы мониторинга безопасности лекарственных препаратов для ветеринарного

применения в организациях разработчиках/производителях лекарственных средств, актуализированные с положениями международных и отечественных законодательных нормативных и информационно-справочных документов, относящихся к методологии организации фармаконадзора и мониторингу безопасности лекарственных средств, могут быть использованы разработчиками и производителями лекарственных препаратов, специалистами ветеринарных и фармацевтических организаций, что позволит снизить вероятность возникновения неблагоприятных последствий лекарственной терапии за счет выявления и устранения факторов риска их развития и подготовки на основании полученных данных рекомендаций для специалистов ветеринарных и фармацевтических организаций и пользователей лекарственных средств.

Литература

1. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. М., 2004. 200 с.
2. Брайцева Е. В. Совершенствование мониторинга неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 18 с.
3. Кукес В. Г. Клиническая фармакология. М., 2006. 938 с.
4. Рейхарт Д. В. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. М.: Литтерра, 2007. 256 с.
5. Пересмотренная стратегия в области лекарственных средств. Резолюция 52-й сессии Всемирной организации здравоохранения. WHA 52.19. п. 1.(4).
6. Приказ Минсельхоза России от 24.10.2011 № 376 «Об утверждении формы документа, содержащего результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для ветеринарного применения в целях подтверждения его государственной регистрации».
7. Приказ Минсельхоза РФ от 10.10.2011 № 357 «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для ветеринарного применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для ветеринарного при-

менения и предоставления информации об этом».

8. ICH: E2D Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; E2E Pharmacovigilance Planning; E2F Development Safety Update Report.
9. Procedure for adherence of non-member countries to council acts related to the mutual acceptance of data in the assessment of chemicals. Annex to the Council Decisions ENV/MC/CHEM (98) 17.
10. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. Volume 9, January 2007.

References

1. Astakhova A. V., Lepakhin V. K. Adverse side reactions and control of drug safety. M., 2004; 200. (In Russ.)
2. Braytseva E. V. Improving of monitoring of adverse side reactions to drugs: avtoref. dis. ... PhD. M., 2001; 18. (In Russ.)
3. Kukes V. G. Clinical pharmacology. M., 2006; 938. (In Russ.)
4. Reyhart D. V. Complications of pharmacotherapy. Adverse side drug reactions. M.: Litterra, 2007; 256. (In Russ.)
5. Revised drug strategy. Resolution of the 52nd session of the World Health Organization. WHA 52.19. Section 1. (4).
6. Order of the Ministry of Agriculture of Russia dated 10.24.2011 No. 376 "On approval of the form of a document containing the results of monitoring the safety of a medicinal product for veterinary use in order to confirm its state registration."
7. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation of 10.10.2011 No. 357 "On approval of the procedure for monitoring the safety of medicines for veterinary use, registration of side effects, serious adverse reactions, unforeseen undesirable reactions when using drugs for veterinary use and providing information about it."
8. ICH: E2D Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; E2E Pharmacovigilance Planning; E2F Development Safety Update Report.
9. Procedure for adherence of non-member countries to council acts related to the mutual acceptance of data in the assessment of chemicals. Annex to the Council Decisions ENV/MC/CHEM (98) 17.
10. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. Volume 9, January 2007.