

6 цикл регионального обучающего
семинара для ответственного лица по
ветеринарным препаратам МЭБ

Организация системы фармаконадзора за ветеринарными лекарственными препаратами

Содержание

1. Введение	4
2. Фармаконадзор – роли и обязанности	5
3. Определение области регулирования фармаконадзора	6
4. Разработка соответствующего национального законодательства и дополнительных руководств	8
5. Организация системы фармаконадзора	10
6. Как продвигать фармаконадзор и поощрять сообщаемость	14
7. Предоставление, получение и обработка спонтанных сообщений	16
8. Как регистрировать данные	19
9. Как хранить и архивировать данные фармаконадзора	21
10. Стандартизированные периодические отчеты по безопасности	22
11. Как анализировать сводные данные	27
12. Управление рисками и последующие меры регулирования	29
13. Что и как сообщать о результатах фармаконадзора	30
14. Инспекции и обеспечение соответствия	32
Глоссарий	33
Определение	33
Приложение: Форма для сообщения о нежелательном явлении на ветеринарный лекарственный препарат	34

Относительно международных стандартов МЭБ

МЭБ также занимается фармаконадзором с точки зрения ответственного и разумного использования противомикробных препаратов в ветеринарных препаратах (Наземный кодекс МЭБ, **статья 6.2.5** и Водный кодекс МЭБ, **статья 6.2.3**).

Данные тексты представлены в удобных для пользователей форматах и доступны по [ссылке](#).

Относительно мониторинга рынка вакцин, термин «надзор за вакцинами» был введен в Наземное руководство МЭБ, доступно по [ссылке](#).

1. Введение

Цель данного руководства – это предоставление информации национальным компетентным органам (НКО) для создания и обеспечения функционирования национальной системы фармаконадзора за ветеринарными лекарственными препаратами (ВЛП, включая как лекарственные препараты для животных, так и вакцины для животных). В качестве введения в тему ниже рассматриваются три основных вопроса.

Что такое фармаконадзор?

Фармаконадзор – это процесс сбора и анализа информации для обнаружения и предупреждения появления неожиданных или нежелательных явлений после использования лекарственных препаратов. Сфера ветеринарного фармаконадзора – это в основном обеспечение безопасности и эффективности для животных, и безопасности для людей.

Почему важен фармаконадзор?

Важен постоянный контроль за ветеринарными лекарственными препаратами в отношении их безопасности, качества и эффективности после того, как они перейдут из стадии разработки в широкое обращение. Информация, собираемая с помощью систем фармаконадзора, позволяет на постоянной основе оценивать соотношение польза/риск к пользе ветеринарного лекарственного препарата по отношению к целевым видам на протяжении всего жизненного цикла. Существование надежной системы фармаконадзора поддерживает подход к оценке пользы и риска для лицензирования «безопасных и эффективных» лекарственных препаратов посредством аналитического обзора данных, полученных в результате использования препарата.

Почему важны международная гармонизация и стандартизация формата отчетности?

- Основным преимуществом работы в соответствии с согласованными на международном уровне стандартами является согласование местных систем отчетности с глобальной отчетностью по фармаконадзору, что позволяет объединять данные и приводит к лучшему выявлению и интерпретации потенциальных рисков.
- Глобальное согласование особенно важно, потому что один и тот же ветеринарный лекарственный препарат может поставляться во многие страны; поэтому важно объединять и обмениваться данными надзора за безопасностью этих продуктов как внутри компании, предоставляющей продукт, так и между странами, в которых он обращается.
- Согласование с согласованной на международном уровне системой более рентабельно и позволяет быстро внедрить, а не разрабатывать уникальную автономную национальную систему. Это позволяет компетентным органам легче и быстрее сотрудничать, и даже распределять рабочую нагрузку, если они того пожелают.
- Наличие единого набора международных стандартов улучшает соблюдение за счет устранения административных препятствий, дублирования задач и необходимости переформатирования данных.
- Важно эффективно использовать ресурсы компетентных органов и отрасли. Это позволяет сосредоточить имеющиеся ограниченные ресурсы на деятельности, которая способствует безопасности и эффективности продукта, а не на административных задачах, на благо здоровья животных и безопасности людей.
- Международная гармонизация способствует глобальной торговле и большей доступности лекарственных препаратов.
- VICH и VeDDRA (см. Глоссарий), предоставляют международные гармонизированные стандарты ветеринарного фармаконадзора.

2. Фармаконадзор – роли и обязанности

Ветеринарный фармаконадзор предполагает сотрудничество нескольких заинтересованных сторон: национальных компетентных органов (НКО), держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов (ДРУ), ветеринарных врачей, владельцев животных, диагностических лабораторий, ученых и т. д. Каждая из этих заинтересованных сторон должна играть свою роль в эффективной и оперативной системе ветеринарного фармаконадзора:

- Эффективна, так как сводятся к минимуму ненужные затраты как для НКО, так и для ДРУ, что облегчает необходимость ветеринарным врачам и владельцам животных сообщать о ситуациях из области фармаконадзора.
- Оперативна, чтобы можно было обнаружить, оценить ранее нераспознанные риски и вводить соответствующие меры по снижению рисков (например, изменение информации о лекарственном препарате).

Обязанности НКО, ДРУ и ветеринаров должны быть определены НКО. Роли этих заинтересованных сторон, а также владельцев животных описаны ниже.

Роль национального компетентного органа (НКО)

- НКО несет общую ответственность за разработку и внедрение соответствующего национального законодательства и дополнительных руководств для обеспечения бесперебойной работы национальной системы фармаконадзора (см. подробности в разделе 4).
- В идеале НКО также должен сотрудничать с другими региональными НКО и глобальными организациями (посредством таких мероприятий, как VICN), чтобы делиться полезным опытом, применять уроки, извлеченные из других источников, для улучшения местной системы фармаконадзора.
- НКО должны сотрудничать с учеными и другими организациями, чтобы обеспечить включение соответствующих учебных модулей по фармаконадзору в традиционный и непрерывный образовательный процесс ветеринарных врачей и, если возможно, других заинтересованных сторон, таких как животноводов, работников в области лекарственных препаратов для ветеринарного применения и других ветеринарных специалистов. Они также должны сотрудничать с национальными регистрационными органами по ветеринарии, чтобы гарантировать, что обязанности ветеринарных специалистов по фармаконадзору включены в требования местной профессиональной этики.

Роль держателя регистрационных удостоверений лекарственных препаратов (ДРУ)

- ДРУ несут юридическую ответственность за соблюдение местного законодательства и руководств по фармаконадзору и за своевременное сообщение о нежелательных явлениях (см. Раздел 4).
- У ДРУ должен быть налажен процесс признания и регистрации случаев фармаконадзора в соответствии с местным законодательством и законодательством других стран (третьих стран).

Роль ветеринарных специалистов

- Ветеринарные специалисты играют важную роль в ветеринарном фармаконадзоре. Они несут этическую ответственность за выявление потенциальных проблем с фармаконадзором и сообщение о них в ДРУ и/или НКО.

Роль владельцев животных

- Владельцы животных несут этическую ответственность за сообщение о неблагоприятном событии либо ветеринарному специалисту, либо в ДРУ, либо в НКО, чтобы обеспечить выполнение соответствующих рекомендаций и лечение для животного, находящегося под их опекой, и поддерживать постоянный мониторинг безопасности зарегистрированных ВЛП на рынке.

3. Определение области действия\регулирование фармаконадзора

Важно прежде всего определить, чего стремится достичь система фармаконадзора и как обеспечить ресурсы для необходимых инструментов и процессов. Амбиции и масштаб системы будут зависеть от доступных ресурсов, и, наоборот, ресурсы должны быть получены для соответствия желаемому объему. Для управления соответствующими системами фармаконадзора в рамках НКО и ДРУ требуются достаточные ресурсы. Ресурс может принимать форму ИТ/инструментов, человеческих ресурсов и выделенного бюджета (финансирования).

Потребности в ресурсах должны отражать количество ожидаемых сообщений о нежелательных явлениях. Это будет зависеть от ряда факторов, включая количество, объем и доступность препаратов на рынке, местную культуру отчетности и предыдущий опыт составления отчетов по фармаконадзору.

Необходимо учитывать объем системы с точки зрения:

- **Какие препараты будут в области влияния\регулирования?**

Система фармаконадзора должна быть сосредоточена на ветеринарных лекарственных препаратах (как определено в вашей юрисдикции); включение других типов продуктов может потребовать дополнительных форм отчетности, адаптированных к ним, и их лучше всего обрабатывать с помощью отдельных систем.

- **Какие нежелательные явления будут охвачены?**

В дополнение к побочным реакциям у обработанного животного или пользователя (например, воздействия на человека), будет ли фармаконадзор регулировать другие события, связанные с использованием препарата, такие как отсутствие ожидаемой эффективности, остатки, превышающие установленный безопасный предел, экологические проблемы, и подозрение на передачу инфекционных агентов (для вакцин)?

- **Сроки для сообщения о нежелательных явлениях?**

Оцените необходимость (а) ускоренных отчетов о случаях и (б) периодических сводных отчетов. Термин «серьезность», как он определен в Руководстве 24 VICH, может использоваться для определения тех нежелательных явлений, которые требуют ускоренного сообщения. Все другие сообщения о нежелательных явлениях можно делать в периодическом отчете. Оба варианта будут представлены позже.

- Примечание. Некоторые уполномоченные органы отказываются от ускоренных отчетов о случаях и периодических сводных отчетов в пользу системы, в которой все сообщения представляются в указанный срок, а периодическая отчетность отсутствует. Вместо этого все сообщения вводятся в общую базу данных (например, в течение 30 дней), и держатель регистрационных удостоверений должен периодически анализировать базу данных на предмет «сигналов» и тенденций.

- **Какой формат отчетности будет использоваться?**

Как НКО, так и компании отдают предпочтение использованию согласованных на глобальном уровне форматов отчетности, которые имеют множество преимуществ, позволяющие обмениваться данными и делиться ими на региональном или глобальном уровнях для усиления контроля за обеспечением безопасности и обнаружения сигналов при минимизации административных барьеров, не связанных с добавленной стоимостью. Пример формы сообщения о нежелательном явлении приведен в приложении.

- **Следует ли включать отчеты третьих стран?**

Следует избегать запроса индивидуальных отчетов о нежелательных явлениях из «третьих стран» в первую очередь и до тех пор, пока не будет эффективно функционировать местная система фармаконадзора, потому что:

- Отчетность третьих стран приведет к представлению многих тысяч сообщений и обновлений в год.
- Это отвлечет внимание от местных случаев фармаконадзора (которые следует считать наиболее важными), поскольку в местной базе данных может преобладать информация о фармаконадзоре из третьих стран, которая может не иметь значимости для анализа ситуации в конкретной стране.
- Большое количество случаев в третьих странах требует создания более сложной системы фармаконадзора (чем первоначально требовалось бы только для случаев в отдельных странах), чтобы эффективно обрабатывать эту информацию. Потребуется значительные человеческие и ИТ-ресурсы, которые могут отвлечь ресурсы от продвижения и создания местной культуры фармаконадзора и в первую очередь обеспечить низкую окупаемость инвестиций.

Если запрашивается отчет из третьих стран, то он будет предоставлен на английском языке, поскольку множественный переводов одной и той же информации на разные языки может привести к разным версиям одного и того же сообщения после разных интерпретаций в процессе перевода. Вместо того, чтобы запрашивать отдельные отчеты из третьих стран, один из подходов состоит в том, чтобы запросить у компании существующую, уже написанную, сводную часть периодического сводного отчета (без перечня).

- **Частота периодических отчетов по безопасности (ПОБ)?**

Рекомендуемые расписания для ПОБ представлены в Руководстве 29 VICH. Графики отчетности должны быть адаптированы для каждого типа препарата/продукта на основании профиля риска препарата, а не на основании универсального подхода. Например, имеет ли препарат долгую историю безопасного использования, каков его профиль пользы/риска (например, профиль токсичности; способ введения), насколько широко он используется (потенциальный уровень воздействия). Для хорошо зарекомендовавших себя препаратов с известным профилем безопасности требования к ПОБ от ДРУ могут быть сокращены до более длительных интервалов (например, до 10 лет). Чтобы снизить административную нагрузку, когда требуются ПОБ, интервалы ПОБ должны быть согласованы на международном уровне, например связана с международной датой регистрации лекарственного препарата (более подробную информацию см. в разделе 10).

Эти факторы определяют потребности с точки зрения ИТ и персонала. План мероприятий по фармаконадзору с учетом конечной цели полезна для сосредоточения ресурсов в нужных областях.

Также требуется учитывать мнения ДРУ. Многие крупные ветеринарные компании обладают ресурсами для удовлетворения глобальных требований фармаконадзора; однако будут местные компании, у которых нет таких ресурсов. Если требования по фармаконадзору не будут тщательно рассмотрены, то НКО будет получать несоответствие в информации, получаемой от ДРУ. Однако требуется гибкость при соблюдении минимального стандарта, поскольку международные компании не захотят реформировать свои отчеты по фармаконадзору, чтобы они соответствовали множеству местных требований.

Цель состоит в том, чтобы обеспечить глобальный надзор и равные условия игры между препаратами при оценке профиля риск\польза различных ВЛП.

4. Разработка соответствующего национального законодательства и дополнительных методических инструкций

Важно, чтобы на национальном уровне существовала соответствующая правовая база для поддержки деятельности ветеринарного фармаконадзора. Необходима правовая основа для обеспечения того, чтобы регулирующий орган обладал правоспособностью принимать и обеспечивать соблюдение регулирующих мер, таких как изменение предупреждений о безопасности препарата, приостановление действия или отзыв разрешения на продажу. Кроме того, законодательно следует предусмотреть правовую ясность в отношении основных обязанностей каждого участника (регулирующих органов, держателя регистрационного удостоверения, ветеринаров и т. д.).

Ключевым решением является то, сколько деталей включить в основное законодательство, а также сколько деталей отложить до дополнительных методических инструкций. Рекомендация состоит в том, что первичное законодательство должно поддерживаться на высоком уровне и быть достаточно гибким, чтобы его не нужно было менять по мере развития ветеринарного фармаконадзора в стране. Хотя необходимые детали важны, если они представлены в первичном законодательстве, они могут быть ограничительными на каком-то этапе в будущем по мере развития системы ветеринарного фармаконадзора. Детали следует описать в дополнительных руководящих указаниях, которые легче обновлять, чтобы система могла со временем адаптироваться к опыту и меняющимся условиям.

Законодательство

Законодательство должно устанавливать правовые рамки, обеспечивающие соблюдение на высоком уровне. Например:

- Определить объем системы фармаконадзора (см. Раздел 3) и обращаться к дополнительным руководящим указаниям, которые могут быть разработаны для предоставления необходимых деталей для выполнения законодательства.
- Определить обязанности НКО (см. Раздел 2), включая, но не ограничиваясь:
 - создание системы и базы данных фармаконадзора,
 - наличие обученного персонала,
 - занесение случаев в базу данных,
 - выявление рисков и определение действий по управлению рисками, включая соответствующие регулирующие меры,
 - коммуникация с ДРУ для содействия фармаконадзору,
 - при необходимости проведение проверок систем фармаконадзора ДРУ.
- Определить обязанности ДРУ, включая, но не ограничиваясь:
 - создание системы фармаконадзора,
 - найм надлежащим образом обученного персонала,
 - сообщение о случаях нежелательных явлений в НКО, включая ускоренное уведомление о неотложных проблемах (которые влияют на соотношение польза/риск) в НКО,
 - проведение периодической оценки агрегированных данных (например, через ПОБ или через систему обнаружения и управления сигналами) по мере необходимости, и
 - назначение ответственного лица по фармаконадзору.
- Обязанности любых сторон, которые являются ключевыми частями местной системы фармаконадзора, также должны быть определены в законодательстве (например, ветеринарные врачи).

Методические инструкции

В методических инструкциях содержится дополнительная информация, необходимая для внедрения и работы системы фармаконадзора. Например, методические инструкции должны:

- В качестве правовой основы ссылаться к законодательству о фармаконадзоре.
- Предоставить руководящие указания по деятельности НКО, например:
 - Управление случаями нежелательных явлений - сроки обработки, процедуры получения и заполнения, хранения и архивирования, а также обмен информацией (например, будут ли случаи нежелательных явлений, непосредственно направленные в НКО, направлены в ДРУ, чтобы гарантировать, что ДРУ также имеет полный набор данных)? Будет ли предоставляться обратная связь направителю сообщения?
 - Оценка случаев: как будут оцениваться сообщения?
 - Коммуникация с ДРУ - сроки, методы, ожидания.
 - Исследование выявленных проблем и последующие меры по управлению рисками.
 - Проведение проверок систем ДРУ (при необходимости).
- Предоставить методические инструкции для держателей регистрационных удостоверений, таких как:
 - Подробная информация о требованиях к системе фармаконадзора ДРУ.
 - Подробная информация об ожиданиях в отношении обучения персонала ДРУ и периодичности переподготовки.
 - Подробная информация о случаях нежелательных явлений, например, формат случая, стандартная информация, и описание сообщений, сроки предоставления сообщений (при необходимости, подробности того, что считается ускоренным случаем).
 - При необходимости подробные сведения о требованиях к анализу агрегированных данных (например, к периодическим сводным отчетам, к не ускоренным случаям или обнаружению сигналов в базе данных компании).
- Предоставить руководящие указания для любого другого органа, упомянутого в первичном законодательстве.

При разработке законодательной базы и руководящих указаний по фармаконадзору важно проконсультироваться с заинтересованными сторонами, которые должны быть в состоянии реализовать и понимать требования (компании и ветеринарные специалисты). Это важная часть повышения осведомленности и получения их поддержки, которая будет способствовать плавному внедрению новых систем.

5. Создание системы фармаконадзора

Базовый подход, которого необходимо придерживаться, кратко излагается ниже:

- Определение предполагаемого объема системы и необходимых ресурсов (см. Раздел 3). Обеспечение необходимого финансирования и модели постоянного финансирования.
- Составление проектов законодательной базы (избегая включения деталей в законодательство; с сохранением деталей в руководящих указаниях по реализации) (см. Раздел 4).
- Планирование системы фармаконадзора в агентстве или регулирующем органе: определение обязанностей. Обеспечение выделения адекватных ресурсов.
- Определение ответственностей и обязательств компаний.
- Консультация с заинтересованными сторонами (ДРУ и ветеринарами) относительно проектов планов, требований и документов.
- Создание необходимой документации и систем, включая стандартизированные форматы, терминологию и язык (важно международное согласование).

Используйте поэтапный подход

Начать с относительно простой национальной системы. Масштаб или сложность системы можно расширить позже с помощью опыта и знаний или адаптировать к меняющимся потребностям или изменениям в финансировании. Например, начните с неблагоприятных явлений для регулируемых ВЛП, происходящих внутри страны. Также рассмотрите вопрос, сколько сообщений о неблагоприятных явлениях вы можете получить от полевых специалистов. Оцените ожидаемый масштаб системы фармаконадзора на основе количества ВЛП, зарегистрированных на рынке, и прогнозируемых продаж, отношения к нежелательным явлениям или другим рыночным факторам, чтобы привести его в соответствие с национальными потребностями и национальными ресурсами (сбор 1000 случаев имеет ограниченный объем, когда для их решения нет ресурсов; рассмотрите вопрос, как расставить приоритеты, если вы **ДЕЙСТВИТЕЛЬНО** получаете тысячи сообщений). Рассмотрение ожидаемой шкалы поможет оценить количество нежелательных явлений, которые вы можете ожидать, и то, как они будут расти из года в год при более широкой осведомленности.

Будет ли достаточно бумажной или электронной системы (например, отчеты о неблагоприятных явлениях, представленные в бумажной форме, и данные, введенные в электронную таблицу), или количество ожидаемых отчетов потребует более сложной ИТ-поддержки (например, обмен данными на основе ХМЛ), и есть ли для этого финансирование?

Стандартизированные форматы, терминология и язык

Согласование местной системы фармаконадзора с согласованными на международном уровне форматами сбора данных о нежелательных явлениях (например, Руководства 30 и 42 VICH) позволяет обмениваться информацией между сторонами и сокращать объем административной работы, не связанной с добавленной стоимостью, для всех сторон. Также важно, чтобы язык не был препятствием. Английский язык является наиболее часто используемым и рекомендуемым языком для передачи информации о нежелательных явлениях между организациями и для обеспечения согласованности и качества данных в мировых базах данных.

Стандартизированная терминология VeDDRA должна использоваться в стандартных условиях в контексте отчетности по фармаконадзору. Чтобы адаптировать ее к местному языку, создайте стандартные условия в базе данных со стандартной терминологией VeDDRA на английском языке, с переводом на местный язык рядом с каждым термином.

Определение ответственности

Обязанности людей/организаций, участвующих в фармаконадзоре, должны быть определены для правовой ясности и определенности как в законодательстве (принципы высокого уровня), так и в подробном руководстве.

Национальные компетентные органы

НКО отвечает за определение национальной правовой основы для фармаконадзора. НКО также должны управлять соответствующей системой для сбора и оценки информации, относящейся к балансу пользы/риска продуктов (ВЛП). Подходящую систему можно определить как систему, которую можно поддерживать с точки зрения ресурсов. Система должна позволять НКО принимать решения и предпринимать соответствующие действия, если это необходимо для ВЛП в пределах своей юрисдикции.

Четко определенные обязанности и обязательства местных властей должны охватывать сбор и хранение информации, сроки анализа, последующие действия и планы коммуникации (см. Табл. 1 ниже). Компетентные органы должны обеспечить ответственное управление собранной информацией, поддержку и руководство для местной системы фармаконадзора и процессов для последующей регулирующей деятельности, где это необходимо.

Рассмотрите требования и квалификации, необходимые для специалистов по фармаконадзору в НКО. Для оценки случаев и обнаружения сигналов безопасности потребуются ветеринарные специалисты или ветеринары-токсикологи и, потенциально, специалисты по статистике.

Таблица 1. Обязанности и обязательства компетентных органов:

- Для создания системы фармаконадзора:
 - сбор информации
 - научная оценка и анализ группы продуктов
 - сопоставление данных о продажах или использовании, и местной эпидемиологической ситуации (для оценки потенциального воздействия и уровня распространенности, а также для включения данных в контекст местных условий)
 - контроль соблюдения обязательств компаниями
 - проведение проверки с учетом рисков и осуществлять контроль
 - при необходимости проведения корректирующих действий.
- Инициировать дальнейшее расследование и оценку выявленных проблем безопасности
- Вводить условия и ограничения на препарат
- Поощрять сообщаемость
- Информировать компании и ветеринаров об их обязанностях

Держатель регистрационного удостоверения (ДРУ)

ДРУ несет ответственность за создание соответствующей системы фармаконадзора и управления рисками, чтобы гарантировать ответственность и обязательства за свои продукты на рынке и гарантировать, что при необходимости могут быть приняты меры.

Должны быть определены четко разграниченные обязанности и обязательства ДРУ, охватывающие формат сбора информации (с минимальным базовым набором данных), язык, сроки и правила относительно планов коммуникации. ДРУ несет ответственность за сбор, хранение и анализ данных фармаконадзора за своими препаратами (например, за обнаружение сигналов) и дальнейшую передачу информации о нежелательных явлениях, если это применимо.

Если от ДРУ требуется назначить ответственное лицо по фармаконадзору, должны быть определены обязанности и подотчетность, а также необходимая минимальная квалификация.

Ветеринарный врач или ветеринарный специалист

НКО необходимо рассмотреть, хотя ли они обязаны сообщать о нежелательных явлениях, о которых сообщалось или которые наблюдались ветеринаром или специалистом по охране здоровья животных. Этот мандат повысит наглядность и обязательства профессии в отношении сбора побочных эффектов, но должен подкрепляться легким доступом к инструментам отчетности (руководство и формы отчетности).

Создание необходимой документации и систем

Чтобы обеспечить прозрачное и последовательное внедрение системы, необходимо подготовить и опубликовать необходимую документацию. Это будет включать необходимые рабочие процедуры, руководящие принципы и формы или шаблоны отчетности. При составлении этой документации следует учитывать следующие факторы:

- Соответствие международным определениям (см. Руководство 24 VICH)
- Ознакомление заинтересованных сторон с проектами планов - компании и ветеринары
- Форма отчетности о нежелательных явлениях; минимальный набор основных данных; сроки отчетности
- Система приема и учета отчетов о нежелательных явлениях:
 - На бумажных носителях или в электронной системе или в функциональной базе данных
- Присвоение номеров случаев и процедуры заполнения
- Шаблон для подтверждения получения письма для обратной связи и информирования ДРУ
- Процедура оценки причинно-следственной связи
- Система управления вводом данных и отслеживание отсутствия важных данных
- Установленные инструменты для анализа данных; агрегирование данных, обнаружение сигналов; анализ тренда; пороговые значения. Также можно анализировать вещества, продукты и виды.
- Процедуры принятия решений о регулирующих действиях.

Планирование подготовки внутреннего персонала

Персонал, на который возложены обязанности по фармаконадзору, должен быть соответствующим образом обучен, чтобы обеспечить правильное и последовательное выполнение этих процедур и обязанностей. Системы и учебные материалы должны быть в наличии для начального обучения и повышения квалификации по мере необходимости. Персонал, назначенный для помощи, также должен быть обучен.

Подготовка плана коммуникации с заинтересованными сторонами и повышение осведомленности

Необходимо, чтобы компании и ветеринарные специалисты знали об их обязательствах, а для этого требуется эффективный план коммуникации. Это особенно важно для обеспечения того, чтобы компании могли планировать и соблюдать сроки, когда они должны внедрить внутренние системы и процедуры, а также соответствовать требованиям.

План коммуникации также необходим для распространения информации о фармаконадзоре среди ветеринаров/пользователей/владельцев животных (см. также Раздел 6 «Как продвигать фармаконадзор и поощрять отчетность» и Раздел 13 «Что и как сообщать о результатах фармаконадзора»). Важно, чтобы они понимали важность отчетности о нежелательных явлениях и о том, где они могут получить доступ к стандартным формам отчетности. Они должны быть легко доступны на веб-сайте НКО и/или в бумажной форме вместе со специальными телефонными номерами.

Дистрибьюторов и розничных продавцов ВЛП также следует привлекать для распространения информации об отчетности по фармаконадзору и распространения информационных листов и форм отчетности.

Региональное сотрудничество

Важным моментом при создании системы фармаконадзора являются преимущества регионального сотрудничества. Не только сводные данные фармаконадзора более полезны, особенно если ваш собственный рынок невелик или уровень отчетности низкий, но также и разделение работы между органами власти очень полезно для обеспечения максимального использования ограниченных ресурсов.

6. Как продвигать фармаконадзор и поощрять сообщаемость

Ветеринарный фармаконадзор предполагает сотрудничество нескольких заинтересованных сторон: НКО, ДРУ, ветеринаров, владельцев животных, диагностических лабораторий, ученых и т. д. Каждая из этих заинтересованных сторон должна играть определенную роль в эффективной и действенной системе ветеринарного фармаконадзора.

НКО несет основную ответственность за продвижение ветеринарного фармаконадзора. Это следует рассматривать как долгосрочную и постоянную деятельность, поскольку она предполагает изменение человеческого поведения или влияние на него.

Образование

Основными целями образовательной деятельности должны быть ветеринары и ветеринарные техники, и особенно следующее поколение ветеринаров, которые в настоящее время обучаются в ветеринарных учебных заведениях:

- Ветеринарные врачи и ветеринарные специалисты: основное внимание в рамках профессиональной подготовки должно уделяться ветеринарным специалистам. Начинающие специалисты не имеют «твердого мнения», как опытные специалисты, и могут действовать как катализаторы для изменения поведения по окончании периода обучения. Кроме того, через 5 или 10 лет значительное количество практикующих ветеринарных врачей пройдут это обучение, что снизит сопротивление изменениям в более широком ветеринарном сообществе.
- Непрерывное образование: следует прилагать усилия для привлечения квалифицированных ветеринаров/ветеринарных-техников на конференции и другие мероприятия, где они собираются с упором на обучение.

Первоначально такое обучение будет сосредоточено на важности ветеринарного фармаконадзора и его роли в обеспечении безопасности ветеринарных лекарств и вакцин. Со временем в центре внимания должны быть нежелательные явления и истории успеха.

Публичность и обратная связь

Публикация годового отчета о деятельности - важный способ обратной связи с ветеринарами/ветеринарными специалистами и поощрения отчетности. Хотя сложно и не особенно уместно (поскольку обычно группа отчетов ведет к деятельности по управлению рисками) предоставлять конкретную обратную связь по отдельным отчетам, важно, чтобы отчетность не рассматривалась как «улица с односторонним движением», и все попадает в «черную дыру». Описательная статистика, а также резюме действий, предпринятых для целей фармаконадзора, помогают повысить важность отчетности.

Разработка информационных материалов, поощряющих отчетность, поможет напомнить заинтересованным сторонам о ценности отчетности. Такие материалы можно использовать на веб-сайтах, а также на собраниях заинтересованных сторон или общественных собраниях.

Упрощение процедуры отчетности

И НКО, и ДРУ несут ответственность за упрощение отчетности случаев ветеринарного фармаконадзора.

- Веб-сайты или приложения НКО и ДРУ должны четко указывать, как ветеринар или любой другой субъект может сообщить о нежелательном явлении. Веб-формы и приложения должны быть простыми и удобными в использовании.
- Другие средства связи, такие как номера телефонов, должны быть четко определены и укомплектованы соответствующим персоналом. Отвечать на звонки на следующий рабочий день. Неисполнение запроса о помощи демотивирует звонящего и препятствует сообщению всех обстоятельств нежелательного явления.

НКО будет иметь ряд обязанностей, определенных в законодательстве и/или определенных в руководящих документах, которые он разрабатывает для добавления оперативных деталей к базовой законодательной базе.

- НКО должны проверять и обеспечивать, чтобы ДРУ вели учет и сообщали обо всех нежелательных явлениях, в соответствии с местным законодательством. Отсутствие каких-либо действий приведет к препятствованию предоставления информации.
- НКО должны гарантировать, что веб-сайты, приложения и телефонные системы ДРУ были понятны, просты в использовании, и функционировали.
- У НКО должна быть активная и постоянная информационная программа для привлечения ДРУ и обеспечения понимания ими своих обязанностей. Это может включать:
 - Курсы обучения для сотрудников компании
 - Совместные рабочие группы НКО-ДРУ будут совместно работать над улучшением ветеринарного фармаконадзора. Во многих странах они оказались чрезвычайно успешными и позволили вести очень открытый диалог, в котором были найдены бесприигрышные решения проблем.

Хотя основными целями образовательной и информационно-просветительской деятельности, вероятно, будут различные ветеринарные специалисты и ДРУ, следует также рассмотреть возможность прямого взаимодействия с ассоциациями владельцев животных, такими как представители животноводческих производителей и группы владельцев домашних животных, для обучения о важности и ограничениях ветеринарного фармаконадзора.

7. Подача, прием и обработка спонтанных сообщений

И ДРУ, и НКО должны иметь процедуры приема и обработки спонтанных сообщений. Важной отправной точкой является обеспечение использования в отчетах стандартной терминологии и определений (см. Руководство 24 VICH). Также важно унифицировать содержание сообщений о нежелательных явлениях, установить минимальный набор необходимых данных, чтобы отчет был полезен, а также для облегчения обмена данными.

Широко используемые термины

- Ветеринарный лекарственный препарат (ВЛП) — это любой лекарственный препарат с утвержденными требованиями о том, что он обладает защитным, терапевтическим или диагностическим эффектом или изменяет физиологические функции при введении или нанесении животному. Термин применяется к терапевтическим, биологическим средствам, диагностическим средствам и модификаторам физиологической функции.
- Нежелательное явление (НЯ) — это любое наблюдение у животных, независимо от того, связано ли оно с препаратом или нет, которое является неблагоприятным и непреднамеренным и которое возникло после использования ВЛП (не по назначению и по назначению). Включены события, связанные с предполагаемым отсутствием ожидаемой эффективности в соответствии с утвержденными показаниями или с неблагоприятными реакциями у людей после обращения с ВЛП (ов).
- Серьезным нежелательным явлением является любое нежелательное явление, которое приводит к смерти, опасно для жизни, приводит к стойкой или значительной инвалидности/недееспособности или врожденной аномалии или врожденному дефекту. Для животных, которых лечили как группу, серьезным нежелательным явлением считается только повышенная частота серьезных нежелательных явлений, как определено выше, превышающая показатели, обычно ожидаемые в этой конкретной группе.

Стандартное содержание сообщения о нежелательном явлении (СНЯ)

СНЯ — это основная единица информации в системе фармаконадзора и состоит из прямого сообщения от идентифицируемого направителя сообщения из первых рук, которое включает, по крайней мере, следующие четыре минимальных аспекта, чтобы составить достоверное индивидуальное сообщение о случае:

- Идентифицируемый направитель сообщения, включая имя и/или контактные данные
- Идентифицированное животное (как минимум определяется видом) или человек
- Идентифицированный ветеринарный лекарственный препарат
- Один или несколько нежелательных симптомов или описание явления

Тем не менее, требуется гораздо больше деталей для правильного анализа случая, и форма отчетности должна включать возможность добавления этих дополнительных важных данных (см. Раздел 10, блок 2).

Для обеспечения согласованности и точности собранных данных, содержание и структура любого утвержденного на национальном уровне СНЯ должны соответствовать международным стандартам (Руководство 30 VICH Контролируемый список терминов; Руководство 35 VICH Электронные стандарты передачи данных; Руководство 42 VICH Элементы данных для представления СНЯ). Пример приведен в приложении.

Приемлемые языки

Для обеспечения возможности отчетности по всему миру собранные данные должны регистрироваться на английском языке, который является общепринятым языком фармаконадзора. Второй национальный язык может быть использован для передачи национальных отчетов в национальный орган. При необходимости глобальная отчетность составляется на английском языке, чтобы избежать необходимости перевода на несколько местных языков и, таким образом, снизить риск потери согласованности и точности данных.

Предоставление доступа к СНЯ для людей, готовых предоставлять данные

Инструменты отчетности (например, форма СНЯ) должны быть легко доступны, например, на официальном веб-сайте (регулирующего органа, ветеринарной ассоциации, ветеринарной профессиональной организации). Форму СНЯ следует просто распечатать и заполнить в бумажном формате или загрузить и заполнить в электронном виде. Должны быть предоставлены инструкции о том, как заполнить форму СНЯ через информационную брошюру или онлайн-помощь непосредственно на веб-сайте. Контактное лицо в регулирующем органе должно быть четко указано (физический адрес для отправки бумажной версии, электронная почта для отправки электронного документа, телефон горячей линии).

Для регулирующих органов с более развитой системой фармаконадзора инструмент отчетности может состоять из формы СНЯ, заполняемой непосредственно через веб-сайт регуливающего органа и связанной с национальной базой данных фармаконадзора.

Информирование об этих инструментах отчетности должно осуществляться во время начального и непрерывного образования ветеринарных специалистов, во время специальных презентаций на ветеринарных конференциях и собраниях отраслевых ассоциаций (см. Раздел 6).

Процесс обработки данных спонтанных сообщений

Соответствующая организация должна быть в регулирующем органе, чтобы гарантировать правильную обработку данных СНЯ. Четыре шага обозначены следующим образом:

- Получение СНЯ
 - Присвоение номера случаю, необходимого для идентификации отдельного случая для дальнейшей коммуникации и добавления возможной последующей информации.
 - Подтверждение получения посредством письма, электронной почты или SMS лицу, сообщившему о нежелательном явлении (например, ветеринару, владельцу животного, дистрибьютору или ДРУ);
 - Личный ответ и последующие действия с направителем сообщения, когда требуется дополнительная информация.

- Обработка и хранение исходных документов
 - Формы СНЯ, полученные в бумажном формате или распечатанные, должны храниться в качестве исходных документов в физическом или электронном архиве.
 - Хранение электронных документов, полученных по электронной почте или со специального веб-сайта, должно осуществляться в рамках структурированной организации, позволяющей обнаруживать дубликаты и управлять ими, а также принимать меры по мере необходимости.
 - Хранение должно быть безопасным, чтобы предотвратить потерю или кражу, а также обеспечить защиту личной информации (см. Раздел 9).

-
- Регистрация данных
 - Данные из СНЯ необходимо вводить в компьютерную систему, чтобы облегчить анализ сводных данных. Ввод данных необходимо проверить или подтвердить. Сложность компьютерной системы может варьироваться, как описано в разделе 10 (от электронной таблицы Excel до валидированной базы данных). Какой бы ни была существующая система регистрации, поля, предназначенные для сбора данных, должны соответствовать международным стандартам (Руководство 30 Контролируемый список терминов; Руководство 35 Электронные стандарты передачи данных; Руководство 42 Элементы данных для представления отчетов НЯ).

 - Кодирование и оценка
 - Это обсуждается более подробно в Разделе 8 ниже. Медицинский анализ СНЯ и оценка достоверности причинно-следственной связи должна быть проведена квалифицированным и обученным лицом; оценка причинно-следственной связи и комментарии должны быть отправлены в регулирующий орган со ссылкой на сообщение.

8. Как регистрировать данные

ДРУ и НКО должны иметь соответствующие ресурсы, обеспечивающие документирование отчетов в базе данных по фармаконадзору как можно скорее после их получения, а также для обеспечения:

- своевременного кодирования, оценки и направления сообщения в соответствии с местным законодательством,
- адекватного и своевременного обзора и анализа данных.

Подача индивидуальных СНЯ

Текущие юридические требования различаются в зависимости от страны/региона. Требования к графику по отдельному СНЯ важны если он слишком короткий, ДРУ будет часто сообщать неполную информацию, и это приведет к появлению большого количества отчетов о последующих действиях, которые увеличивают административную нагрузку на ДРУ и НКО.

Исторически сложилось так, что некоторые НКО требовали, чтобы серьезные СНЯ подавались в ускоренном порядке в течение 15 календарных или рабочих дней после получения минимальной информации (четыре минимальных аспекта информации) (дата первого получения) и несерьезных случаев в рамках следующего ПОБ. В качестве альтернативы все большее количество регулирующих органов требуют подавать сообщения в течение 30 календарных дней для всех случаев, поскольку это дает НКО полное представление обо всех случаях своевременно (различие между серьезными и несерьезными не учитывается для представления отдельных СНЯ). Это 30-дневное требование дает время вернуться и обратиться к направителю сообщения для сбора необходимой полной информации, чтобы дать содержательную интерпретацию сообщенного случая.

Независимо от вышеупомянутых юридических сроков, ДРУ должны как можно скорее уведомлять органы власти о любом сообщении (или группе сообщений), в котором выявляются серьезные проблемы с безопасностью, с последующим оформлением СНЯ, представленным в установленные законом сроки.

Терминология VeDDRA

Текст сообщения в свободной форме (повествовательная часть отчета) или его перевод, о последовательности событий, произошедших после применения с ВЛП, должен точно отражать формулировку, использованную лицом, первоначально сообщившим о случае. Кроме того, каждое сообщение должно быть закодировано с использованием терминологии VeDDRA для нежелательных явлений у животных и людей. VeDDRA — это клинический словарь, используемый для описания неблагоприятных клинических проявлений в стандартизированном формате, позже позволяющий запрашивать структурированные данные и анализировать тенденции электронных записей.

Терминология VeDDRA описана в Руководстве 30 VICH и поддерживается международной группой в рамках VICH.

Оценка причинно-следственной связи

Для каждого случая следует проводить оценку причинной связи нежелательного явления после применения ВЛП, принимая во внимание следующие факторы:

- Взаимосвязь возникновения нежелательного явления с применением лекарственного препарата по времени или по части тела.
- Фармакологическое и/или иммунологическое объяснение, показатели крови, зависимость от дозы.
- Наличие характерных клинических или патологических явлений, связанных с препаратом.
- Предыдущее знание о подобных сообщениях.
- Исключение других причин.
- Полнота и достоверность данных в сообщении.
- Проба с отменой препарата и проба с повторным назначением, если таковые имеются.

Алгоритмы оценки причинно-следственной связи могут использоваться для оценки либо на:

- уровень клинических признаков, например модифицированная система Крамера (используется Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США)
- уровень случая, например Система ABON (используется ЕС), в соответствии с которой причинно-следственная связь классифицируется как А-вероятная, В-возможная, О1-неубедительная, О-неклассифицируемая/неоцененная или N- маловероятная.

В приложении:

Форма сообщения о подозрении на нежелательную реакцию в ветеринарии для ветеринаров и работников в области здоровья.

¹ Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products, EMA/CVMP/PhVWP/552/2003

9. Как хранить и архивировать данные фармаконадзора

Хранение данных

Требования к хранению будут в некоторой степени зависеть от выбранной системы (например, бумажная система, небольшая электронная система или функциональная база данных). Следует учитывать следующие моменты:

- Сообщения о нежелательных явлениях следует хранить, предпочтительно с использованием электронного хранилища данных, которое:
 - облегчает анализ
 - контролирует доступ и предотвращает несанкционированный доступ
 - защищен от
 - i. таких элементов, как огонь, вода и т. д.
 - ii. потери данных (безопасность данных; электронная долговечность)
 - iii. кража (конфиденциальность данных)
- Предпочтительна простая (ветеринарная) база данных по фармаконадзору, совместимая с форматом международного стандарта
 - ДРУ: упрощает направление сообщений
 - НКО: облегчает обмен данными между странами и регулирующими органами
- Должны быть предусмотрены рабочие процедуры для хранения и архивирования, включая хранение результатов анализа, таких как идентифицированные сигналы и отчеты анализа тенденций.
- Обеспечение производственных мощностей:
 - ДРУ: возможности могут быть локальными, региональными или глобальными
 - НКО: помимо законодательства и нормативной базы необходима финансовая поддержка для создания функциональной и устойчивой системы фармаконадзора.

Периоды архивирования

Сроки хранения документации иногда прописываются в региональном законодательстве.

Для ДРУ

Рекомендуется, чтобы данные фармаконадзора и документы, относящиеся к отдельным зарегистрированным ВЛП, хранились в течение 2 лет после даты истечения срока годности препарата или дольше в качестве международных обязательств или политики хранения отдельных компаний (в зависимости от того, что дольше).

Для НКО

Рекомендуется хранить данные фармаконадзора и документы, относящиеся к отдельным зарегистрированным ВЛП, пока продукт разрешен, и в течение как минимум 3 лет после истечения срока действия разрешения на продажу (или пока срок действия препарата еще не истек).

10. Стандартизированные периодические отчеты по безопасности

Периодический сводный отчет (ПОБ) предназначен для предоставления обновленной информации о мировом опыте обеспечения безопасности ВЛП в определенные моменты времени после получения регистрации, например, каждые 3, 5 или 10 лет. Международное руководство по объему, частоте и содержанию ПОБ приведено в Руководстве 29 VICH.

В этом разделе представлены рекомендации по стандартизированному подходу к представлению данных для подачи в ПОБ. Последовательный набор данных будет способствовать согласованному подходу к выявлению и расследованию нежелательных явлений для ВЛП и, таким образом, поможет улучшить здоровье людей и животных. Для достижения этой цели объем, сроки и содержание ПОБ должны быть последовательными и согласованными между различными агентствами и компаниями.

Международная дата регистрации лекарственного препарата (МДР)

У каждого ВЛП есть международная дата регистрации (МДР). МДР определяется в Руководстве 24 VICH и, может быть, обозначен как последний день того же месяца для удобства администрирования, если этого требует ДРУ. МДР является основой для согласования дат периодических отчетов ДРУ, и дата окончания сбора данных (ДОСД) для ПОБ должна основываться на этом МДР. ДОСД — это дата, обозначенная как крайний срок для включения данных в конкретный ПОБ.

Частота ПОБ

Частота подготовки и подачи ПОБ должна зависеть от времени, в течение которого препарат был выведен на рынок, поскольку профиль безопасности препарата со временем становится все более определенным. В первые годы коммерциализации препарата информация о профиле безопасности препарата ограничена. Таким образом, более частая подготовка и подача ПОБ целесообразны для сбора дополнительной информации о профиле безопасности препарата.

Рекомендуется стандартизированный глобальный график ПОБ:

- каждые 6 месяцев в течение первых двух лет после первой реализации препарата на рынке в любой точке мира, в стране, где есть требования ПОБ
- после первых двух лет реализации после МДР, ПОБ следует запрашивать не чаще, чем ежегодно в течение следующих 4 лет реализации на рынке
- после шестого года реализации на рынке ПОБ следует подавать не чаще, чем каждые 3 года.

Для препарата, который уже был запущен по глобальному расписанию ПОБ на основе МДР, новые регистрации этого препарата в стране, где препарат не был зарегистрирован ранее, не должны перезапускаться или меняться (т. е. увеличивать частоту) глобального расписания ПОБ. Страна, для которой этот препарат является новым зарегистрированным ВЛП, получит следующий глобальный ПОБ, подготовленный в соответствии с глобальным графиком ПОБ. Существующие глобальные ПОБ должны быть доступны регулирующим органам, которые предоставят обзор текущего профиля безопасности препарата для этого ВЛП.

Язык ПОБ

Учитывая глобальный охват ПОБ, языком глобального ПОБ должен быть английский. Если НКО требует информацию на национальном языке, срок представления должен быть увеличен до 90 календарных дней, чтобы обеспечить перевод глобальных заключений ПОБ.

В случае, если перевод требуется НКО, это требование должно быть ограничено обобщенными результатами документа ПОБ. Не должно быть требования о переводе индивидуальных сообщений из третьих стран (СНЯ).

Содержание ПОБ

Содержание ПОБ описано в этом разделе, а краткое изложение содержания ПОБ показано в поле ниже. Каждый ПОБ должен охватывать период времени с момента последнего ПОБ и должен быть представлен в течение 60 календарных дней после ДОСД. Следует избегать пропусков и дублирования данных.

Таблица 2: Резюме содержания ПСО (см. Руководство 29 VICH)

- a. Наименование и адрес ДРУ
- b. Название препарата и номера РУ всех препаратов, на которые распространяется действие
- c. Период, охватываемый ПСО и МДР
- d. Все СНЯ с момента последнего ПСО из любой точки мира (элементы данных см. в Руководстве 42 VICH)
- e. Библиография после библиографического поиска
- f. Предполагаемые уровни воздействия и распространенность
- g. Краткое описание любых регулирующих действий, принятых в любой точке мира
- h. Критический анализ и обзор оценки соотношения польза/риск

- a. Необходимо указать имя и адрес держателя регистрационного удостоверения.
- b. ВЛП, на которые распространяется ПОБ, должны быть четко указаны в ПОБ (включая такие же и аналогичные препараты). Сюда входит обзор торговых наименований, номеров РУ и связанных с ДРУ (только наименование) во всех странах мира для препаратов, на которые распространяется ПОБ на момент ДОСД за отчетный период, охватываемый ПОБ.
- c. Отчетный период (включая ДОСД) и периодичность (например, первый полный 6-месячный ПОБ, второй годовой ПОБ и т. д.) ПОБ на основе глобального графика ПОБ должны быть четко указаны в ПОБ. Также должно быть четко указано, что такое МДР для ВЛП и в какой стране было предоставлена первая глобальная регистрация.
- d. Подробная информация обо всех нежелательных явлениях, полученных в любой точке мира, должна быть включена в ПОБ. Включите строковый список всех полученных ПОБ, но еще не отправленных в НКО (см. таблицу ниже). Основное внимание в ПОБ следует уделять представлению, анализу и оценке новых или изменяющихся данных по безопасности, полученных в течение периода, охватываемого ПОБ, что дает основу для вывода о том, есть ли изменения в профиле безопасности ВЛП.

Информация о нежелательном явлении, которая должна быть включена в список строк, включает:

- Уникальный идентификационный номер сообщения о нежелательном явлении (также называемый всемирный номер) (см. Руководство 42, параграф A.4.1 VICH)
- Страна выявления
- Справочный номер местного агентства (при наличии)
- Серьезность
- Дата начала применения препарата
- Дата окончания применения препарата
- Дата начала нежелательного явления
- Реагирующие виды животных
- Возраст реагирующих животных
- Количество животных, подвергшихся воздействию
- Количество реагирующих животных
- Количество погибших животных
- Применение препарата (на этикетке, вне этикетки, неизвестно)
- Описание случая
- Другие препараты, вводимые одновременно
- Сообщенные клинические признаки (в соответствии с терминами VeDDRA)
- Оценка причинно-следственной связи (например, рейтинги Крамера или классификация ABON)
- Причина оценки причинно- следственной связи

- e. Библиографический список научных статей, посвященных НЯ, опубликованных в течение периода ПОБ, который относится к ВЛП, и краткое изложение, оценивающее уместность этих статей для ВЛП; библиографический список создается с использованием широко распространенной поисковой системы и поиска по названию продукта в рецензируемых журналах. Кроме того, должен быть включен библиографический список исследований, посвященных НЯ, и те, которые спонсировались ДРУ по ВЛП.
- f. В ПОБ следует указывать отношение количество обращающегося ВЛП, охватываемого ПОБ, к количеству СНЯ, то есть коэффициент распространенности, выраженный как количество СНЯ на единицу продаж. При необходимости страна должна предоставить данные о распределении. Это объясняется в следующем подразделе.
- g. Должен быть дан обзор регулирующих и ДРУ действий, предпринятых в любой точке мира по соображениям безопасности или эффективности (например, последующие меры, конкретные обязательства и варианты) с момента последнего периода, охваченного в ПОБ, с указанием объема, статуса и даты.
- h. ПОБ должен включать краткий критический анализ и мнение о профиле польза/риск для ВЛП. Основное внимание при обзоре данных должно быть уделено представлению, анализу и оценке новых или изменяющихся данных по безопасности, полученных в течение периода, охватываемого ПОБ, например: относится к:
- i. Доказательства ранее не выявленных опасений
 - ii. Изменения частоты НЯ
 - iii. Взаимодействия лекарственных препаратов
 - iv. НЯ возникшие у людей

Анализ зарегистрированных нежелательных явлений может быть подкреплен таблицами или табличными данными, в которых резюмируются основные результаты. Может быть полезно, особенно для периодических отчетов о безопасности, которые содержат большое количество нежелательных явлений, чтобы представить сводные таблицы и подготовить отдельные таблицы, например на основе серьезности, оценки причинно-следственной связи или категорий VeDDRA на уровне органа (например, на уровне класса системы органов (SOC) или на уровне предпочтительного термина (PT)).

Оценка должна указывать, соответствуют ли данные накопленному на сегодняшний день опыту и утвержденным показаниям на этикетке, и, при необходимости, предлагать действия или последующие меры.

Расчет показателей отчетности о заболеваемости

Поскольку точная информация о воздействии ВЛП на животных напрямую не доступна для ДРУ, данные о продажах обычно используются в качестве показателя для данных о распределении, чтобы обеспечить оценку воздействия. Кроме того, известно, что не все сообщения о нежелательных явлениях подаются. Таким образом, любая распространенность нежелательного явления— это не «истинная распространенность», а вычисленная на основе имеющихся данных, и дает руководство регулирующему органу, какие события происходят наиболее часто, а какие реже. Обоснование расчетных предположений должно быть обосновано в ПОБ.

Четкие предположения для расчета предполагаемого количества обработанных животных должны быть представлены в ПОБ и должны основываться на рекомендуемом использовании ВЛП. Если вес животного требуется для расчета предполагаемого количества обработанных животных, выбранный вес животного должен быть обоснован в ПОБ. Для этих расчетов рекомендуется использовать следующие стандартные веса:

Вид и субпопуляции	Стандартный вес (кг)
Лошадь	550
Собака	20
Кошка	5
Корова	550
Теленок	150
Новорожденный теленок	50
Свинья/кабан	160
Свинья в заключительной стадии откорма	60
Свинья-отъемыш	25
Овца	60
Ягненок	10
Птица, бройлер	1
Птица, несушка	2
Птица, индейка	10
Кролик	1.5

В ситуациях, когда ВЛП указывается для нескольких целевых видов, должна быть предоставлена дополнительная информация, объясняющая, как оценивается распределение пропорционального использования у разных видов.

Причина стандартизации расчетов состоит в том, чтобы учесть сравнение аналогичных препаратов. Последовательный подход к расчетам предполагаемого воздействия для конкретного ВЛП также позволит проводить сравнение во времени. Следовательно, следует обосновать изменения установленного расчета предполагаемого воздействия для конкретного ВЛП.

Общий уровень сообщаемости случаев может быть рассчитан для всех спонтанных нежелательных реакций с кодировкой причинно-следственной связи, например, рейтингом Крамера или как А, В, О или О1, если используется система АВОН, всех случаев, которые возникают после рекомендованного или нерекондуемого (не по прямому назначению) применения у целевых видов. Нежелательные реакции, полученные в результате лабораторных или клинических исследований, следует исключить из расчета спонтанных сообщений. Кроме того, при необходимости следует рассчитать частоту встречаемости случаев отсутствия ожидаемой эффективности с причинно-следственной связью А, В, О или О1, которые возникают после рекомендованного использования у целевых видов.

В ситуациях, когда ВЛП указан для нескольких целевых видов, предполагаемую частоту следует рассчитывать для каждого целевого вида.

Однако общая частота распространенности — это лишь очень приблизительный показатель, указывающая только на «высокое» или «низкое» количество сообщений, вычисленное исходя из значений проданного препарата, без информации о типе, серьезности или причинно-следственной связи. Поэтому рекомендуется также рассчитать частоту распространенности сообщений с кодами «А, В» (и сравнить ее с общим показателем АВОН).

Если количество СНЯ очень мало, расчет частоты распространенности может оказаться бесполезным, и может быть более целесообразным готовить заключение ветеринарного врача ко всем случаям (вместо статистики).

См. также подраздел «Ввод данных в контекст» (см. ниже).

11. Как анализировать сводные данные

Методы анализа данных

Обобщенные отчеты о нежелательных явлениях (НЯ) следует анализировать через значимые интервалы и за сопоставимые периоды для препарата или группы препаратов, в зависимости от ситуации. Методы анализа данных зависят от количества НЯ, полученных за рассматриваемый период. В случае небольшого количества НЯ в рассматриваемый период анализ может проводиться во время обработки отдельного случая или путем анализа НЯ, агрегированных в формате выгрузки (line listing).

Таблицы можно использовать для препаратов/групп препаратов со средним числом НЯ за рассматриваемый период, чтобы можно было проводить дальнейшие оценки. Например, НЯ можно разделить по пострадавшим видам, дифференцировать серьезные НЯ по сравнению с несерьезными, классам пораженных системных органов, дифференцировать случаи после использования по назначению по сравнению с использованием, не предусмотренным инструкцией и т. д.

Более сложный анализ может быть проведен с использованием базы данных и/или статистического анализа препарата/группы препаратов с большими количеством НЯ (например, > 200 случаев за рассматриваемый период), сравнивая вышеупомянутые параметры в разные периоды или с разными препаратом/группой препаратов.

Существуют различные методы анализа данных для обнаружения тенденций или потенциальных сигналов, каждый из которых имеет свои плюсы и минусы. Для препаратов для здоровья животных в целом количества НЯ намного ниже, чем количество сообщений о препаратах для человека, поэтому для сектора здоровья животных важен гибкий подход, позволяющий использовать множество различных методов для анализа данных.

Объединение похожих препаратов в группу должно быть возможным для увеличения размера выборки (например, тот же препарат, но с разной концентрацией, с тем же активным ингредиентом и т. д.).

Сроки/периодичность; риск-ориентированный подход

Определение тенденций и обнаружение сигналов должно осуществляться на основе подхода, основанного на оценке риска, и, таким образом, в первую очередь необходимо сосредоточиться на более серьезных и/или новых, пока еще неизвестных, непредвиденных эффектах. Профиль безопасности новых активных ингредиентов и/или препаратов может быть не полностью установлен после получения регистрации. С опытом пост-регистрационного применения препаратов профиль безопасности препарата становится более известным. Хотя надзор за безопасностью должен быть постоянным для всех препаратов, официальные периоды обзора для новых активных ингредиентов/препаратов должны быть короче (например, каждые полгода в течение первых 2 лет после регистрации), но могут быть продлены с накоплением опыта (например, ежегодно в течение следующего периода 2 и 3 года или более после этого, когда устанавливается профиль безопасности активного ингредиента/препарата).

Ввод данных в контекст

Релевантность обнаруженного потенциального сигнала должна быть подтверждена, поскольку множество факторов может привести к большему количеству или различию получаемых сообщений НЯ (например, дополнительный канал продаж, маркетинговые кампании, повышение осведомленности из-за обсуждения на интернет-форумах или публикациях, запуск дополнительных препаратов, увеличение продаж, политика возмещения затрат, ценообразование на препараты и т. д.). Кроме того, со временем возможны изменения в частоте сообщаемости, поэтому рекомендуется сравнивать рассматриваемый период с аналогичными предыдущими периодами.

Увеличение количества сообщений с течением времени для конкретного препарата или конкретного признака/ВЛП следует интерпретировать в контексте эволюции продаж препарата за тот же период и любых действий, которые могли бы увеличить сообщаемость (например, публикации) по этому препарату.

Необработанные данные о потенциальных сигналах, не относящиеся к продажам продукта, могут не иметь значения. Поскольку в целом количество НЯ в данной стране ограничено, при проверке достоверности сигнала следует учитывать уровень сообщаемости о нежелательном явлении во всем мире, чтобы обеспечить более надежную основу, особенно до принятия решений о мерах по снижению риска.

Все сообщения о НЯ, не зависящие от оцененной взаимосвязи с препаратом, должны быть проанализированы (частота сообщаемости) и сравнены с теми, которые считаются вероятными или возможно связанными с препаратом и/или неклассифицируемыми (расчет распространенности).

Для препаратов с низким числом НЯ могут использоваться простые методы анализа, такие как сравнение отдельных случаев за период с таковыми из предыдущих периодов.

Для препаратов с большим количеством НЯ оценки могут быть более стратифицированными (например, на уровне страны, уровне класса системы органов или термины высокого уровня, использование по назначению в сравнении с использованием не по назначению, серьезным или несерьезным), в зависимости от ситуации и значимости.

Управление сигналами

«Сигналом» обычно является обнаружение нового НЯ или изменение в учете известного НЯ. Более полное определение дает СММНО (см. «Глоссарий и определения»).

Инструменты и специальные знания для анализа данных должны быть доступны как для обнаружения сигналов, так и для анализа тенденций.

Сигналы следует приоритизировать в зависимости от их потенциальной серьезности, чтобы в первую очередь можно было сосредоточиться на важных рисках. Все обнаруженные потенциальные сигналы должны быть проверены, оценены на предмет их значимости и возможной связи с препаратом, воздействием и вероятностью возникновения, предпочтительно в многопрофильной группе (например, состоящей из ветеринарных врачей, токсикологов, представителей отделов регистрации и фармаконадзора).

Подтвержденный сигнал считается риском. Классифицируется как:

- a. либо потенциальный риск, когда нет четких доказательств связи с препаратом (предположение) и необходимы дальнейшие исследования, прежде чем принять окончательные меры,
- b. или как выявленный риск при наличии научных доказательств/четкой научной основы взаимосвязи с препаратом.

Уровень риска определяется в зависимости от его серьезности как:

- a. либо низкий риск, когда меры по снижению риска не считаются необходимыми, и достаточно регулярного мониторинга безопасности,
- b. или важный риск, когда для идентифицированного риска меры по снижению риска считаются необходимыми. Сроки реализации мер должны отражать уровень риска (т. е. основываться на оценке риска).

Иногда, в случае серьезных проблем с безопасностью животных или людей, меры предосторожности принимаются до того, как будут окончательно установлена взаимосвязь с продуктом (например, временное приостановление действия регистрационного удостоверения на время проведения расследований).

12. Управление рисками и последующие меры регулирования

Меры по управлению рисками и сроки их реализации должны быть основаны на оценке риска, в зависимости от уровня риска (низкий или важный/высокий) и от того, является ли это потенциальным риском или идентифицированным риском (подход, основанный на оценке риска). Все действия должны быть сфокусированы на важных рисках и должны быть научно обоснованными.

Для сигнала, отнесенного к категории потенциального риска, необходимы дальнейшие исследования, прежде чем принимать меры.

Для идентифицированного низкого риска либо не считаются необходимыми никакие меры по снижению риска, кроме обычных мер фармаконадзора, либо нет срочности принятия мер по снижению.

Для идентифицированного важного риска меры по его снижению считаются необходимыми, чтобы вернуться к положительному балансу пользы и риска. Когда выявленный риск важен, необходимы срочные меры.

В зависимости от уровня риска возможны различные меры по снижению риска. Например, образование/обучение/информация для заинтересованных сторон, предупреждения через веб-сайты/папки препаратов/письма заинтересованным сторонам, изменения информации о лекарственном препарате и краткая характеристика лекарственного средства, дополнительные исследования, отзыв или приостановление действия РУ.

Сроки реализации мероприятий должны основываться на степени риска. По важным рискам меры должны быть реализованы незамедлительно и в течение 1 года. В случае низкого риска меры должны быть реализованы со следующим запланированным изменением информации о лекарственном препарате.

Тесное сотрудничество между НКО и ДРУ для управления рисками и снижения рисков важно для достижения наилучшего результата и надлежащего решения проблемы. ДРУ должен быть вовлечен и проинформирован до того, как НКО будет принимать какое-либо решение о мерах по снижению риска.

Меры должны быть одинаковыми, если характеристики препарата одинаковы/похожи (например, для одинаковых/аналогичных препаратов, включая воспроизведенные лекарственные препараты), чтобы гарантировать согласованность заявлений о безопасности и одинаковое решение вопросов безопасности.

13. Что и как сообщать о результатах фармаконадзора

Информирование ветеринарных врачей и широкую общественность по вопросам фармаконадзора и проблем для безопасности является важной частью деятельности по фармаконадзору и процесса управления рисками. При разработке отраслевого руководства по этой теме необходимо провести тщательное рассмотрение этого вопроса. Предоставление данных фармаконадзора общественности без достаточного контекста для интерпретации данных не дает полезной информации о безопасности ветеринарных лекарственных препаратов. Следует сообщать результаты анализа данных фармаконадзора (т. е. подтвержденные риски, помещенные в контекст).

Предоставление информации о безопасном и эффективном использовании ВЛП и любых важных изменениях информации о препарате способствует правильному использованию и должно рассматриваться как обязанность общественного здравоохранения.

Коммуникацию о рисках необходимо учитывать на протяжении всего процесса управления рисками. Основополагающий принцип должен заключаться в том, чтобы правильное сообщение было доставлено нужному человеку в нужное время. В принципе, значительная новая или появляющаяся информация должна быть доведена до сведения ветеринарных специалистов раньше, чем широкой общественности, чтобы дать им возможность принять меры и отреагировать соответствующим образом.

Эффективная коммуникация по безопасному и эффективному использованию ВЛП предполагает:

- i. Сотрудничество между всеми сторонами
- ii. Координация между ДРУ и НКО (или соответствующим министерством/регулирующим органом)
- iii. Стратегия, которая отвечает безотлагательности коммуникации и понимания значимости или эффективности этой информации для ветеринарного врача, ветеринарных специалистов и широкой общественности.

Любая коммуникация с ветеринарными специалистами и общественностью должна быть согласована между НКО и ДРУ. Коммуникация должна быть тщательно продуманной и не создавать чрезмерной нагрузки на ветеринарного врача. Лицам, выписывающим рецепты, доступен широкий ассортимент препаратов, и нам необходимо учитывать, чтобы предоставленная информация оказывала содействие и помощь в безопасном использовании ВЛП.

НКО вместе с ДРУ должны определить, о каких результатах фармаконадзора следует сообщать, а не только как о них сообщать. Когда это возможно и целесообразно, такие результаты должны основываться на общемировом опыте пациентов.

Размещение информации о безопасности на этикетке и в инструкции

Если изменения информации о лекарственном препарате на этикетке и в инструкции оправданы, то спонтанно сообщаемые данные СНЯ следует указывать отдельно от данных клинических испытаний с соответствующими.

формулировками/оговорками. При необходимости рекомендуется использовать международную классификацию частоты распространенности нежелательных явлений на упаковке, например, классификацию СММНО (см. глоссарий и определения). Если используется классификация СММНО, следует указать источник получения данных (спонтанное или клиническое испытание), и следует признать, что, когда оценка выводится в основном на основе спонтанных сообщений, статистика представляет собой частоту сообщаемости.

Там, где это необходимо, следует рассмотреть способы снижения риска помимо изменения упаковки; например, бюллетень по безопасности, письма уважаемого специалиста в области здравоохранения, программа обучения и т. д. Они должны быть согласованы между НКО и ДРУ.

У ДРУ и НКО имеется множество вариантов передачи информации по фармаконадзору. Как уже было сказано, необходимо внимательно изучить результаты фармаконадзора и сведений о снижении риска перед коммуникацией. Также следует определить форум или средства коммуникации и предполагаемое воздействие коммуникации. По возможности следует измерить эффективность коммуникации, чтобы определить, требуются ли дальнейшие действия. Это не точная наука, и сообщение каждого результата фармаконадзора должно определяться в индивидуальном порядке.

14. Инспекции и обеспечение соответствия требованиям

При внедрении системы фармаконадзора ключевой обязанностью НКО является проведение инспекций по фармаконадзору и обеспечение соответствия требованиям законодательства. Для этой деятельности должны быть доступны соответствующие ресурсы. НКО следует применять риск-ориентированный подход к частоте и объему проверок.

НКО могут объединить фармаконадзор, надзор за качеством препаратов, регулярные проверки, а также контроль рекламы и продвижения в единое целое, обеспечивающее наиболее эффективное использование ресурсов. Международное/региональное сотрудничество в регулирующей деятельности также может помочь уменьшить дублирование деятельности.

Виды инспекции

- a. **Регулярная инспекция:** регулярные инспекции фармаконадзора запланированы как часть программы инспекции. Для этих инспекций нет конкретной причины, хотя при расстановке приоритетов следует придерживаться подхода, основанного на оценке рисков.
- b. **Инспекции для изучения причины:** инспекции для изучения причины проводятся в ответ на конкретные подозрения, когда инспекция фармаконадзора является подходящим способом изучения проблем.
- c. **Плановые и внеплановые инспекции:** ожидается, что ДРУ будет всегда соответствовать требованиям и готовым к инспекциям в любое время. Однако внеплановые инспекции нуждаются в разумном обосновании, из-за менее эффективного использования времени инспектора и компании. Плановые инспекции позволяют компании гарантировать, что весь соответствующий персонал доступен в течение дня, и что вся документация извлечена и собрана для инспекции.
- d. **Повторные инспекции:** они могут быть необходимы для последующих инспекций, в которых были выявлены серьезные или множественные несоответствия.
- e. **Дистанционные/бумажные инспекции:** удаленная инспекция системы фармаконадзора и документации посредством запроса конкретной документации.

Внутренний аудит Ответственность МАН

Ответственность МАН

- a. Внутренние аудиты системы фармаконадзора должны проводиться, предпочтительно отделом качества через регулярные промежутки времени или с учетом рисков.
- b. Корректирующие и превентивные меры (КПД), описанные в заключительном аудиторском отчете, должны быть задокументированы и выполнены своевременно.

Ответственность НКО

- a. Убедиться в наличие адекватной программы внутреннего аудита фармаконадзора.
- b. Отчеты внутреннего аудита конфиденциальны и не подлежат проверке компетентным органом

Глоссарий

НЯ	Нежелательное явление
ОНЯ	Отчетность о нежелательном явлении
КПД	Корректирующие и превентивные действия
СММНО	Совет международных медицинских научных организаций
ДОСД	Дата окончания сбора данных
РУ	Руководство
ТВУ	Термин высокого уровня
МДР	Международная дата регистрации лекарственного препарата
ЧНЯ	Частота (распространенность) нежелательного явления
РУ	Регистрационное удостоверение лекарственного средства (также известный как лицензия на продукт или регистрация)
ДРУ	Держатель регистрационного удостоверения
НКО	Национальный компетентный орган
ПОБ	Периодический отчет по безопасности
ПТ	Предпочтительный термин
ОХЛП	Общая характеристика лекарственного препарата
КСО	Класс системы органов
VeDDRA	Ветеринарный медицинский словарь, регулирующий деятельность в фармакологии - перечень клинических признаков для сообщения о потенциальных нежелательных явлениях на ветеринарные лекарственные препараты у животных и людей
ВЛП	Ветеринарный лекарственный препарат
VICH	Международное сотрудничество в области гармонизации технических требований для регистрации ветеринарных лекарственных препаратов
VICH РУ	Руководство VICH

Определение

1. Определение фармаконадзора ВОЗ: наука и деятельность, относящаяся к обнаружению, оценке, пониманию и предупреждению нежелательных явлений или любых других проблем, связанных с лекарствами.
2. Определение СММНО управления сигналами: информация, которая возникает из одного или нескольких источников (включая наблюдения и эксперименты), которая предполагает новую потенциально причинную связь или новый аспект известной связи между вмешательством и событием или набором связанных нежелательных явлений, которые, как считается, имеют достаточную вероятность, чтобы оправдать действие для проверки.
3. Частота встречаемости НЯ по СММНО: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10,000$); Частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Приложение: Форма для сообщения о нежелательном явлении на ветеринарный лекарственный препарат

Форма для отправки (Название и адрес соответствующего регулирующего органа)		КОНФИДЕНЦИАЛЬНО Только для служебного пользования Исх. номер:	
Факс:	Номер:	Первичное сообщение <input type="checkbox"/> / Последующее сообщение <input type="checkbox"/>	
E-mail:	Веб-сайт		
ИДЕНТИФИКАЦИЯ		ИМЯ И АДРЕС ОТПРАВИТЕЛЯ	
Проблема для безопасности животных <input type="checkbox"/> Проблемы для людей <input type="checkbox"/> Недостаток ожидаемой эффективности <input type="checkbox"/> Период отмены препарата <input type="checkbox"/> Экологическая проблема <input type="checkbox"/>		Ветеринар <input type="checkbox"/> Фармацевт <input type="checkbox"/> Другое <input type="checkbox"/> ФИО: Адрес: Номер: Email:	
ИМЯ И АДРЕС ПАЦИЕНТА			
(в соответствии с нац. законодательством) ФИО: Адрес: Исх.:			
ПАЦИЕНТ(Ы) Животное <input type="checkbox"/> Человек (для людей укажите только возраст и пол ниже) <input type="checkbox"/>			
Вид	Порода	Пол	Статус
		Жен..... <input type="checkbox"/> Муж..... <input type="checkbox"/>	Стерилизованный <input type="checkbox"/> Беременность <input type="checkbox"/>
Возраст	Вес	Причина обращения за лечебной помощью	
ВЕТЕРИНАРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЕННЫЕ ДО ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ			
(если одновременно вводится больше препаратов, чем доступно количество столбцов, продублируйте эту форму)			
Наименование введенного ветеринарного лекарственного препарата (ВЛП)	1	2	3
Лекарственная форма и дозировка (например, таблетки по 100 мг)			
Номер регистрационного удостоверения			
Номер серии			
Способ введения			
Доза/частота			
Продолжительность лечения/Дата начала воздействия Дата окончания			
Кто применял ВЛП? (ветеринар, владелец, др.)			
Вы думаете, что реакция связана с этим препаратом?	Да..... <input type="checkbox"/> Нет..... <input type="checkbox"/>	Да..... <input type="checkbox"/> Нет..... <input type="checkbox"/>	Да..... <input type="checkbox"/> Нет..... <input type="checkbox"/>
Был ли проинформирован держатель регистрационного удостоверения (ДРУ)?	Да..... <input type="checkbox"/> Нет..... <input type="checkbox"/>	Да..... <input type="checkbox"/> Нет..... <input type="checkbox"/>	Да..... <input type="checkbox"/> Нет..... <input type="checkbox"/>

Дата предполагаемой нежелательной реакции ____ / ____ / ____	Время между управлением и мероприятием (в минутах, часах или днях) 	Кол-во проходящих лечение: Кол-во с реакцией: Кол-во мертвых:	Продолжительность нежелательной реакции в минутах, часах или днях
<p>ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ (Проблемы для безопасности животных или проблемы для безопасности людей / Отсутствие ожидаемой эффективности / Период отмены / экологические проблемы) Опишите, пожалуйста:</p> <p>Укажите также: (а) укажите состояние здоровья животного до применения препарата; (б) проводилось ли лечение реакции, как и чем, и каков был результат; (с) если препарат (-ы) были отменены, и что произошло (пробная отмена препарата), или если животное (-ые) было повторно обработано препаратом (-ами), и что произошло (повторное испытание), и, если реакция была обработана, как и чем и каков был результат?»</p>			
<p>ДРУГАЯ РЕЛЕВАНТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (ПРИ НЕОБХОДИМО ПРИЛОЖИТЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ, например, проведенное или продолжающееся расследование, копия медицинского заключения при случаях заболевания людей)</p>			
<p>СЛУЧАИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА</p> <p>Если зарегистрированный случай касается человека, пожалуйста, также заполните подробную информацию о воздействии ниже.</p>			
<p>Контакт с животным, проходящем лечение <input type="checkbox"/></p> <p>Пероральный прием <input type="checkbox"/></p> <p>Местное воздействие <input type="checkbox"/></p> <p>Воздействие на глаза <input type="checkbox"/></p> <p>Инъекционное воздействие <input type="checkbox"/> палец <input type="checkbox"/> рука <input type="checkbox"/> совмещённый <input type="checkbox"/> другое <input type="checkbox"/></p> <p>Другое (консультация ...) <input type="checkbox"/></p>			
<p>Полученная доза:</p> <p>Если вы не согласны с тем, что ваше полное имя и адрес будут отправлены по адресу ДРУ, если требуется дополнительная информация, поставьте отметку в поле. <input type="checkbox"/></p>			
<p>Дата: Место: ФИО и подпись отправителя:</p> <p>Контактное лицо (телефон): (если номер отличается от указанного на стр. 1)</p>			

Подготовлено HealthforAnimals в поддержку
6-го цикла тренинга МЭБ (ОIE) по ветеринарным
препаратам и в соответствии с рекомендациями
VICH и международными стандартами.
