УДК 619 : 615.33:615.06
doi: 10.36359/scivp.2019-20-2.57

БЕЗПЕКА ВИКОРИСТАННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В КОНТЕКСТІ ВЕТЕРИНАРНОГО ФАРМАКОНАГЛЯДУ

Ю. М. Косенко, д-р біол. наук,
Н. В. Остапів, зав. сектору,
Л. Є. Зарума, канд. фарм. наук

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

У статті представлена модель дослідження безпеки при післяреєстраційному використанні протимікробних ветеринарних лікарських засобів в контексті вимог ветеринарного фармаконагляду. Найбільш поширеними заходами, які сприяють дослідженню безпеки застосованих протимікробних ветеринарних лікарських засобів є моніторинг і налагоджена система звітності за їх використанням в створеній виробником/власником реєстраційного посвідчення корпоративній системі ветеринарного фармаконагляду, яка підтверджена інформативною базою даних.

Ключові слова: ПРОТИМІКРОБНІ ВЕТЕРИНАРНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВЕТЕРИНАРНИЙ ФАРМАКОНАГЛЯД, БЕЗПЕКА/ВІДСУТНІСТЬ ПЕРЕДБАЧЕНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ, КОРПОРАТИВНА СИСТЕМА ФАРМАКОНАГЛЯДУ, КВАЛІФІКОВАНА ОСОБА, ВІДПОВІДАЛЬНА ЗА ФАРМАКОНАГЛЯД, ПОБІЧНА РЕАКЦІЯ.

Ветеринарний фармаконагляд є важливою гарантією тривалого процесу безпеки та ефективності при використанні ветеринарних лікарських засобів (ВЛЗ). Правил ветеринарного фармаконагляду слід дотримуватися з метою захисту здоров'я тварин, громадського здоров'я та довкілля. Сучасні підходи до відповідального використання протимікробних ветеринарних лікарських засобів (ПВЛЗ) передбачають моніторинг їх ефективності та безпеки, який забезпечується налагодженою державною системою ветеринарного фармаконагляду [3, 6, 8]. Відомо, що ПВЛЗ, як й інші ветеринарні препарати, можуть виявляти як позитивну, так і негативну дію на здоров'я тварин, а також людей, які підлягають їх впливу при контакті у момент введення тваринам [3, 11]. Окрім того, використання ПВЛЗ потребує виконання вимог OIE, ВООЗ та FAO щодо заходів боротьби з набутою стійкістю мікроорганізмів до протимікробних засобів. З огляду на важливість проблеми безпеки і попередження розвитку набутої стійкості мікроорганізмів ПВЛЗ обрані об'єктом цього дослідження [8, 9].

За визначенням ВООЗ, фармаконагляд є системою збору, наукової оцінки та контролю інформації про побічні дії/реакції лікарських засобів з метою прийняття відповідних рішень на етапі клінічних випробувань лікарських засобів та у процесі їх медичного застосування у відповідності до діючого законодавства, тобто попередження побічних реакцій (ПР) чи будь-яких проблем, пов'язаних з використанням лікарських засобів.

Ветеринарний фармаконагляд – це такий вид наукової і практичної діяльності, який полягає у збиранні, оцінці, вивченні та запобіганні виникнення ПР чи проблем, пов'язаних із застосуванням ВЛЗ (ветеринарних лікарських засобів, ветеринарних імунобіологічних засобів, біоцидів) [1, 8], що використовуються у ветеринарній медицині та тваринництві.

Ветеринарний фармаконагляд є державною системою оцінки безпеки та ефективності ВЛЗ, яка базуючись на якості, визначає співвідношення користь/ризик, щодо застосування їх у практиці ветеринарної медицини. Нагляд за побічними діями/реакціями в Україні здійснюватиметься Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок, а також Державним науково-контрольним інститутом біотехнології і штамів мікроорганізмів (для ветеринарних імунобіологічних препаратів). Система ветеринарного фармаконагляду перебуває на стадії розробки впроваджуватиметься таким чином, що його ключові принципи інтегруватимуться до національної політики, а саме будуть регламентовані Законом України «Про ветеринарну медицину» та іншими нормативними документами (Положенням про систему ветеринарного фармаконагляду, наказом та іншими документами) [1-3].

Законодавчими документами, які регламентують діяльність фахівців у системі фармаконагляду за ВЛЗ у країнах-членах ЄС є Директива 2001/82 ЄС, доповнена Директивою 2004/28 ЄС та Постанова Ради ЄС №726/2004, доповнена Постановою Ради ЄС від 15.12.2010 р. № 1235/2010, а також з 28.02.2022 р. – Регламент (ЄС) 2019/6 [4-8, 11].

Міжнародний координаційний комітет з питань гармонізації вимог до реєстрації ВЛЗ (VICH), розробляє настанови з метою сприяння уніфікації регуляторних вимог у країнах-членах ЄС, США, Японії та інших державах світу, які повинні забезпечити розробку, виробництво, закупівлю та реєстрацію високоякісних ВЛЗ, здійснювати моніторинг їх ефективності та безпечного використання у післяреєстраційний період при найбільш раціональному способі використання ресурсів [12-16]. Для успішного впровадження й отримання об’єктивної інформації про побічну дію/реакцію чи відсутність ефективності ВЛЗ принципи VICH GL 24, 30, 35, 42, що базуються на стандартизованих параметрах оцінки даних з безпеки, які є необхідними для отримання валідних результатів багатоцентрових досліджень та окремих спонтанних повідомлень про непередбачувану ПР від споживачів, спеціалістів ветеринарної медицини з різних країн світу, які проводять дослідження в системі ветеринарного фармаконагляду [12-16].

Як зазначено у статті 73 Директиви ЄС 2001/82 та Регламенту (ЄС) 2019/6 сфера фармаконагляду стосується моніторування можливих ПР не тільки при використанні ВЛЗ згідно з вказівками до застосування, викладеними в короткій характеристиці продукту та листівці-вкладці, але й у процесі всього післяреєстраційного періоду, тобто протягом терміну дії реєстраційного посвідчення з метою забезпечення безперервної оцінки співвідношення користь/ризик [6, 11].

Питання безпеки ВЛЗ, а саме ПВЛЗ є більш багатогранним, ніж питання безпеки лікарських засобів, оскільки слід оцінювати їх дію не лише на здоров’я тварин, але й на обслуговуючий персонал чи власників тварин, які можуть бути чутливими до компонентів, що входять до складу ПВЛЗ, а також важливо оцінити ступінь шкідливого впливу на довкілля (водні організми, водойми, ґрунт, флору) [6, 8, 9, 11]. Така інформація є необхідною для оцінки безпеки зареєстрованих, а також визначення доцільності виробництва та реєстрації нових ПВЛЗ, яка ґрунтується на політиці ветеринарного фармаконагляду, особливо при тривалому спостереженні за подальшим використанням ПВЛЗ у практиці ветеринарної медицини.

Функціонування системи ветеринарного фармаконагляду вимагає скоординованої діяльності, перш за все, від виробника ПВЛЗ (в контексті якості, ефективності та, особливо, безпеки), їх доступу на ринок, реалізацію через гуртові та роздрібні мережі і використання під наглядом лікарів ветеринарної медицини. Параметри якості, ефективності та безпеки ПВЛЗ залежать від їх правильного зберігання, транспортування, раціонального застосування для лікування інфекційних захворювань тварин, а також утилізації невикористаних продуктів чи правил утримання лікованих тварин. У нормативних документах [3, 6, 8, 11] чітко прописані вимоги до власників реєстраційних посвідчень, які вони повинні враховувати при поданні заявки на реєстрацію/продовження терміну дії реєстраційного посвідчення для ПВЛЗ. Для

забезпечення цих вимог власники реєстраційних посвідчень повинні мати у своєму штаті кваліфіковану відповідальну особу, на яку покладаються обов'язки створення і забезпечення функціонування корпоративної системи фармаконагляду.

Наше дослідження стосується моделювання діяльності власників реєстраційних посвідчень в системі ветеринарного фармаконагляду на прикладі ПВЛЗ і представлення результатів післяреєстраційних досліджень у сектор фармаконагляду та антибіотикорезистентності ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок, відповідно до сучасних вимог ефективності та безпеки.

Матеріали і методи. Як об'єкт дослідження обрані протимікробні ветеринарні лікарські засоби (ПВЛЗ), безпека використання яких у практиці ветеринарної медицини пов'язана із впровадженням низки вимог щодо раціонального застосування з аналізом обсягів продажів і доцільності призначення; нормативні документи: Закон України «Про ветеринарну медицину», VICH GL 24, 30, 35, 42; Директива 2001/82 ЄС, Регламент (ЄС) 2019/6. Проведений інформаційно-пошуковий аналіз звітів ESVAC, CVMP, OIE та Державного реєстру протимікробних ветеринарних лікарських засобів України для системного та місцевого застосування про обсяги продажів і використання.

Застосовувані методи бібліографічний, структурного та компонентного аналізів.

Результати й обговорення. Однією із актуальних проблем охорони здоров'я тварин є діяльність в системі ветеринарного фармаконагляду, а саме у процесі післяреєстраційного моніторингу безпеки ПВЛЗ. Це пояснюється досвідом багатьох країн, які впродовж десятків років мають добре налагоджене функціонування системи ветеринарного фармаконагляду, оскільки непередбачувані ПР ПВЛЗ або відсутність їх ефективності виявляють високий ступінь негативного впливу на здоров'я людей, тварин та економіку [4-7, 9, 11]. Система фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення здебільшого полягає у нагляді, розпізнаванні, встановленні та обліку ПР ПВЛЗ при їх застосуванні для лікування тварин.

З огляду на багатовекторність небажаного впливу ПВЛЗ до питань, які визначають предмет діяльності в системі ветеринарного фармаконагляду належать:

– виявлення ПР у тварин внаслідок застосування ПВЛЗ згідно з рекомендаціями, затвердженими у короткій характеристиці продукту та листівці-вкладці;

– відсутність передбачуваної ефективності або використання ПВЛЗ не у відповідності до призначення;

– виявлення ПР у людей внаслідок використання ПВЛЗ для тварин;

– нагляд за епідеміологічною резистентністю та антибіотикорезистентністю;

– потенційні шкідливі впливи на довкілля, пов'язані із використанням ПВЛЗ;

– повідомлення про перевищення встановлених максимально допустимих меж залишків у продуктах харчування тваринного походження.

Функціонування системи ветеринарного фармаконагляду базується на методах активного і пасивного моніторингу. Більш ефективними є методи активного моніторингу, до яких належить процес виявлення та «управління сигналом». Процес «управління сигналом» означає процес здійснення активного спостереження за ПВЛЗ для даних фармаконагляду з метою оцінки та визначення змін у співвідношенні користь/ризик цього ПВЛЗ та виявлення ризиків для здоров'я тварин, громадського здоров'я або довкілля. З досвіду оцінки ефективності системи фармаконагляду встановлено, що «процес управління сигналами» є «золотим стандартом», якому слід надати перевагу у налагодженні корпоративної системи фармаконагляду, якою зобов'язаний володіти власник реєстраційного посвідчення [8,11].

До обов'язків власників реєстраційних посвідчень належить визначення у штаті підприємства особи, відповідальної за фармаконагляд, котра повинна розробити, налагодити та підтримувати корпоративну систему фармаконагляду. Система фармаконагляду власників реєстраційних посвідчень функціонує завдяки контактам з працівниками підприємств-виробників, які залучені до проведення досліджень безпеки ПВЛЗ у післяреєстраційний

період, а також з фахівцями ветеринарної медицини, які використовують ці засоби для лікування захворювань тварин.

Особа відповідальна за фармаконагляд налагоджує тісну співпрацю з персоналом фірм-виробників та лікарями ветеринарної медицини, на яких покладаються обов'язки брати участь у дослідженні безпеки ПВЛЗ (моніторинг, виявлення і опис ПР у тварин, людей; виявлення шкідливого впливу на довкілля; методи визначення максимально допустимих меж залишків у продуктах тваринного походження та періодів їх виведення) тощо. Окрім того, до відповідальної особи можуть звертатись власники тварин, у разі виникнення ПР при застосуванні ПВЛЗ, зареєстрованих цією фірмою.

Особа, відповідальна за фармаконагляд, створює основні файли системи ветеринарного фармаконагляду, веде їх реєстрацію за присвоєними номерами і формує базу даних; інформує власників реєстраційних посвідчень про результати проведеного дослідження; подає звіти з безпеки/відсутності передбаченої ефективності до Агентства. Особа, відповідальна за фармаконагляд, повинна керувати процесом ветеринарного фармаконагляду, співпрацюючи з фахівцями фармацевтичної промисловості та ветеринарної медицини. Функціональні обов'язки осіб, залучених до системи ветеринарного фармаконагляду представлені на рисунку.



Рис. Функціональні обов'язки осіб, залучених до корпоративної системи ветеринарного фармаконагляду

Як видно з рисунку, корпоративна система ветеринарного фармаконагляду може функціонувати завдяки тісній співпраці фахівців ветеринарної медицини, клінічних фармакологів, спеціалістів промислової фармації, котрі на основі аналітичної та причинно-наслідкової оцінки встановлених результатів виникнення ПР дають науково-обґрунтоване заключення про несприятливу дію ПВЛЗ на організм тварин, людей чи виявляють шкідливий вплив на довкілля.

Для виконання положень кожного пункту корпоративної системи ветеринарного фармаконагляду відповідальна особа повинна виконувати розпорядження власника реєстраційного посвідчення, проживати на території України, відповідати встановленим кваліфікаційним вимогам. Кваліфікаційні вимоги до відповідальної особи встановлюються центральним органом виконавчої влади, який забезпечує формування та реалізацію державної політики у сфері ветеринарної медицини [6, 11].

Особа, відповідальна за фармаконагляд, повинна виконувати такі завдання:

- мати детальний опис корпоративної системи фармаконагляду для кожного ПВЛЗ, що має реєстраційне посвідчення та поступає на ринок;

- присвоїти реєстраційний номер основному файлу системи фармаконагляду та внести цей номер у базу даних для кожного ПВЛЗ;
- повідомляти компетентні органи та Агентство про місце праці та експлуатації бази даних;
- створити та підтримувати систему, яка забезпечує зберігання і запис даних про усі підозрювані ПР ПВЛЗ, які доводяться до відома власника реєстраційного посвідчення;
- складати звіти про підозрювані ПР, які надійшли від лікарів ветеринарної медицини, або власників тварин, або провізорів (фармацевтів) у вигляді спонтанних повідомлень та інформації, отриманої від інших достовірних джерел, зокрема з науково обґрунтованих даних літератури та скеровувати їх до Агентства не пізніше, ніж через 30 днів після її отримання;
- оцінювати ПР у разі необхідності, і записувати у базу фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення;
- оперативно забезпечувати виконання будь-якого запиту від компетентних органів або Агентства для надання додаткової інформації, яка необхідна при оцінці співвідношення користь/ризик ПВЛЗ;
- надавати компетентним органам чи Агентству, за необхідності, будь-яку іншу інформацію, що має відношення до виявлення змін у співвідношенні користь/ризик ПВЛЗ,
- включати відповідну інформацію про проведені післяреєстраційні дослідження до звітів;
- застосовувати методику процесу «управління сигналами» для отримання будь-якої корисної інформації, яка впливає на зміну співвідношення користь/ризик та вживати відповідні заходи, що підвищують рівень безпеки ПВЛЗ;
- моніторувати систему фармаконагляду та забезпечувати і підготовити, якщо необхідно, до виконання відповідний план профілактичних чи коректувальних дій та, забезпечити у разі потреби зміни у системі фармаконагляду та основному файлі;
- забезпечувати участь усього персоналу власника реєстраційного посвідчення при виконанні заходів з фармаконагляду і проводити постійне навчання;
- складати і подавати до Агентства періодично оновлювані звіти (ПОЗ) про ПР ПВЛЗ за графіком Агентства;
- при продовженні терміну дії реєстраційного посвідчення (перереєстрації ПВЛЗ) подавати ПОЗ не пізніше, ніж за 6 місяців до закінчення терміну дії реєстраційного посвідчення;
- повідомляти компетентний орган чи Агентство про отримання будь-якої інформації, яка стосується виявлення ПР ПВЛЗ від інших країн впродовж 21 дня від моменту отримання такої інформації [11].

Кваліфікована особа, відповідальна за фармаконагляд, є основною контактною особою, яка представляє власника реєстраційного посвідчення при інспектуванні корпоративної системи фармаконагляду. Отримані дані з безпеки ПВЛЗ систематизуються, описуються у формі звітів (лінійного, періодично оновлюваного) і зберігаються у форматі основного файлу системи фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення [8, 10]. Дані з безпеки є визначальними для прийняття рішення компетентними органами про подальше застосування ПВЛЗ, потребу його виробництва, обсяги виробництва і продажів, а також встановлення терміну дії реєстраційного посвідчення або внесення змін до короткої характеристики продукту та листівки-вкладки.

Співвідношення користь/ризик відіграє ключову роль у тривалості життєвого циклу ПВЛЗ. Чим вищий профіль безпеки засобу і підтверджена його ефективність, тим тривалішим буде життєвий цикл, оскільки ПВЛЗ є ефективним, безпечним і задовольняє потреби ветеринарної медицини.

Дані про ПВЛЗ, що отримані у післяреєстраційний період, які подаються на вимогу Агентства.

Власник реєстраційного посвідчення при поданні заявки на перереєстрацію ПВЛЗ повинен подати:

- резюме основного файлу системи фармаконагляду для цього засобу;
- документацію, що підтверджує безпосередній або непрямий ризик на здоров'я тварин, людей, довкілля, пов'язаний з використанням ПВЛЗ;
- інформацію про заходи щодо зменшення ризику для обмеження розвитку антимікробної резистентності, пов'язаної із застосуванням ПВЛЗ;
- дані про дослідження максимально допустимих меж залишків у продуктах тваринного походження, а також періоди їх виведення, якщо ПВЛЗ використовується для лікування продуктивних тварин.

Для характеристики раціонального використання ПВЛЗ і розрахунку частоти виникнення ПР власники реєстраційних посвідчень повинні володіти даними обсягів продажів ПВЛЗ за певний період часу, зазвичай за попередній рік: від 01.01.20XX до 31.12.20XX.

Власники реєстраційних посвідчень повинні збирати відповідні та порівнювані дані:

- про обсяг продажів та використання ПВЛЗ за видами продуктивних і непродуктивних тварин впродовж календарного року;
- про обсяг річних продажів та використання ПВЛЗ за класами протимікробних речовин.

Ці дані подаються до Агентства згідно встановленої форми, яка представлена у шаблонах до ESVAC та OIE звітів. Сумарні дані звітів власників реєстраційних посвідчень Агентство щорічно подає у встановленому порядку до OIE та EMA.

Зазначені завдання є новими для власників реєстраційних посвідчень вітчизняних ПВЛЗ, оскільки діяльність в системі ветеринарного фармаконагляду регламентована у проекті нової редакції Закону України «Про ветеринарну медицину» і перебуває на етапі впровадження, проте ці питання є актуальними для визначення, номенклатури, переліку і потреби у ПВЛЗ для лікування інфекційних захворювань тварин на найближчий період. Серед перелічених завдань, які повинна виконувати відповідальна особа можна виділити пріоритетні, менш пріоритетні і такі, які найближчим часом важко виконати через існуючі прогалини в описаних дослідженнях та недоліки методів, використаних для їх проведення (табл.).

Таблиця

Структурування завдань за пріоритетністю і доступністю виконання в корпоративній системі фармаконагляду

Пріоритетні	Менш пріоритетні	Менш доступні у виконанні
детальний опис корпоративної системи фармаконагляду для кожного ПВЛЗ, що має реєстраційне посвідчення	оцінювати звіти про відомі випадки ПР за причинно-наслідковим принципом	внести реєстраційний номер у електронну базу даних для кожного ПВЛЗ
присвоїти реєстраційний номер основного файлу системи фармаконагляду	моніторувати систему фармаконагляду та забезпечувати і підготувати до виконання відповідний план профілактичних чи коректувальних дій	застосовувати методику «управління сигналами» для кожного ПВЛЗ
складати звіти про відомі випадки ПР і надсилати їх до Агентства відповідно до встановлених термінів подання	систематизувати спонтанні повідомлення щоб уникнути дублювання випадків ПР	
оперативно забезпечувати виконання будь-якого запиту від компетентних органів або Агентства для надання додаткової інформації, необхідної для оцінки співвідношення користь/ризик ПВЛЗ		

Зазначений у таблиці поділ є умовним і тимчасовим з огляду на те, що система фармаконагляду за ПВЛЗ в Україні лише впроваджується. Ці завдання, які виділені як менш пріоритетні набудуть статусу пріоритетності при забезпеченні функціонування системи ветеринарного фармаконагляду.

Інформація, яка необхідна для оцінки безпеки ПВЛЗ, залежить від рівня і якості внесення даних у електронну базу [14, 15]. Ця інформація повинна бути захищена і доступна обмеженим установам, які дотичні до управління системою фармаконагляду і здійснюють її інспектування, зокрема ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок або компетентному органу.

Отже, тому компетентні органи держави повинні прийняти рішення з урахуванням чисельності підприємств по вирощуванню тварин, кількості продуктивних і домашніх тварин, зручності користування базою та закріпити його на законодавчому рівні щодо обліку і відстеження безпеки застосування ПВЛЗ.

Стосовно «золотого стандарту», який визначає вагомість методики процесу «управління сигналом», то це завдання буде складним для моніторування профілю безпеки нових ПВЛЗ. Якщо засіб давно відомий і використовується у практиці, відповідальній особі слід вивчити досвід інших підприємств, які впродовж кількох років мають добре налагоджену систему фармаконагляду, і встановлені цим підприємством сигнали взяти за основу як критерії оцінки впливу на безпеку ПВЛЗ.

Проте, менш доступними у виконанні протягом певного часу будуть завдання, пов'язані із дослідженням несприятливого впливу ПВЛЗ на довкілля, оскільки в літературі описані дослідження є нечисленними і немає даних з результатами порівняння.

Визначена модель дослідження безпеки на прикладі ПВЛЗ дозволить власникам реєстраційних посвідчень створити та налагодити функціонування корпоративної системи ветеринарного фармаконагляду відповідно до вимог нормативних документів, що сприятиме підвищенню відповідальності виробників, лікарів ветеринарної медицини, власників тварин при використанні ПВЛЗ та збереженню здоров'я тварин, людей і захисту довкілля.

В И С Н О В К И

1. Враховуючи досвід держав-членів ЄС щодо виконання завдань, пов'язаних із впровадженням та функціонуванням системи ветеринарного фармаконагляду, в Україні необхідно запровадити практику підвищення безпеки використання протимікробних ветеринарних лікарських засобів.

2. Запропонована модель на прикладі протимікробних ветеринарних лікарських засобів дозволить власнику реєстраційного посвідчення створити та забезпечити функціонування корпоративної системи фармаконагляду.

Перспективи досліджень. Планується продовження дослідження з безпеки використання ПВЛЗ в контексті завдань ветеринарного фармаконагляду, а також розробка нормативних документів (Положення, Наказу про ветеринарний фармаконагляд та інших документів).

SAFETY FOR THE USE OF ANTIMICROBIAL VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS IN THE CONTEXT OF VETERINARY PHARMACOVIGILANCE

Yu. M. Kosenko, N. V. Ostapiv, L. E. Zaruma

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

S U M M A R Y

Current approaches to the responsible and prudent use of antimicrobial veterinary medicinal products involve monitoring of their efficacy and safety, which is ensured by the set up and maintained state veterinary pharmacovigilance system. It is well known that antimicrobials, as well as other veterinary medicinal products, can have both positive and unfavourable or unintended effect on the animal's health, as well as human health after the exposure to their use. Also, the use of antimicrobial veterinary medicinal products requires following the measures of the OIE, WHO and FAO to combat the acquired antimicrobial resistance. In the view of the importance of the safety problem and the prevention of the development of the acquired antimicrobial resistance, the antimicrobial veterinary medicinal products were selected as the object of this study.

The main goal of the study was to present the model of the marketing authorization holder activity in the pharmacovigilance system master file.

Veterinary pharmacovigilance is a set up system for the assessment the safety and efficacy of a veterinary medicinal products, which determines the benefit/risk ratio for their use in veterinary medicine. The pharmacovigilance system is implemented in such a way that the key principles of pharmacovigilance are integrated into national policy, namely would be regulated by the Law of Ukraine "On Veterinary Medicine". Legislative documents regulating the activities of specialists in the pharmacovigilance system in the EU Member States are the Directive 2001/82, Council Regulation (EC) No 726/2004, amended by the Regulation Council of the EU No.1235/2010 of 15.12.2010 and Regulation (EU) 2019/6. The International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) develops guidelines to facilitate the harmonization of regulatory requirements in EU Member States, the USA, Japan and other countries in the world. Ukraine is also the Member of VICH Cooperation and the general principles of the VICH GL24,29,30,35,42 are basic for the implementation in the national veterinary pharmacovigilance system.

The veterinary pharmacovigilance system requires coordinated activities, first of all, from the manufacturer/marketing authorization holder of the antimicrobial veterinary medicinal products (in the context of quality, efficiency and safety), placing them to the market, distribution through wholesale and retail networks and use under the supervision of veterinary doctors. Marketing authorisation holders shall designed one or more qualified persons who can carry tasks for maintaining and implementing the pharmacovigilance system master file.

The obtained data for the suspected adverse reactions of antimicrobial veterinary medicinal product would be systematized, described in the form of reports (linear or periodically updated safety report) and collected in the form of the pharmacovigilance system master file. The reports would be submitted to the Sector of Pharmacovigilance and Antimicrobial Resistance for the assessment with any other information relevant to detecting a change to the benefit-risk balance of an antimicrobials, including appropriate information on post-marketing surveillance studies.

The identified model of safety research on the example of antimicrobial veterinary medicinal products will allow marketing authorization holders to maintain and implement the veterinary pharmacovigilance system which comply with the requirements of legislative documents.

The veterinary pharmacovigilance system will help to increase the responsibility of manufactures/marketing authorization holders, veterinary medicine doctors, and animal owners in the use of antimicrobials and prevent the unfavourable or unintended adverse reaction in any animal and human exposed to the product or environmental incident observed following their administration.

Keywords: ANTIMICROBIAL VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VETERINARY PHARMACOVIGILANCE, SAFETY/LACK OF EXPECTED EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE SYSTEM MASTER FILE, QUALIFIED PERSON RESPONSIBLE FOR PHARMACOVIGILANCE, ADVERSE EFFECT.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОМИРКРОБНЫХ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КОНТЕКСТЕ ВЕТЕРИНАРНОГО ФАРМАКОНАДЗОРА

Ю. М. Косенко, Н. В. Остапив, Л. Е. Зарума

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье представлена модель исследования безопасности при послерегистрационном применении противомикробных ветеринарных лекарственных средств в контексте требований ветеринарного фармаконадзора. Найболее распространенными мероприятиями, способствующими исследованию безопасности применямых противомикробных ветеринарних лекарственных средств является мониторинг и отлаженная система отчетности при их использовании в созданной производителем/владельцем регистрационного удостоверения корпоративной системе ветеринарного фармаконадзора, которая подтверждена информативной базой данных.

Ключевые слова: ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ВЕТЕРИНАРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЕТЕРИНАРНЫЙ ФАРМАКОНАДЗОР, БЕЗОПАСНОСТЬ/ОТСУТСТВИЕ ПРЕДВИДЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, КОРПОРАТИВНАЯ СИСТЕМА ФАРМАКОНАДЗОРА, КВАЛИФИЦИРОВАННОЕ ЛИЦО ОТВЕТСТВЕННОЕ ЗА ФАРМАКОНАДЗОР, ПОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Закон України «Про ветеринарну медицину» із змінами згідно із Законами (N538-VI (538-17) від 18.09.2008, ВВР, 2009, N 538-VI (538-17) від 18.09.2008, ВВР, 2009, N 6, ст.22 N 2367-VI (2367-17) від 29.06.2010, ВВР, 2010, N 34, ст.486 N 2973-VI (2973-17) від 03.02.2011, ВВР, 2011, N 33, ст.326 N 3131-VI (3131-17) від 15.03.2011, ВВР, 2011, N 39, ст.387 N 3522-VI (3522-17) від 16.06.2011, ВВР, 2012, N 4, ст.17 N 406-VII (406-18) від 04.07.2013, ВВР, 2014, N 20-21, ст.712 та N 23, ст. 873, (ВВР), 2015, № 2-3, ст.12). – [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2498-12/page

2. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами. Наказ МОЗ України № 723 від 31.10.2011 зі змінами і доповненнями, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 7 грудня 2011 р. за № 1420/20158.

3. Про затвердження Положень про державну реєстрацію ветеринарних препаратів, кормових добавок, премікслів та готових кормів. Постанова кабінету міністрів України № 1349 від 21 листопада 2007 р. (ст. 27). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1349-2007-%D0%BF

4. Постановление Совета ЕС от 31.03.2004 г. № 726/2004 по вопросам фармаконадзора, обновлённое Постановлением Совета ЕС от 15.12.2010. №1235/2010

5. Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Official Journal N L 214 of 24. 8. 1993, p. 1).

6. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products (Official Journal N L 311, 28.11.2001 p. 1 – 66).

7. Amended by Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products (Official Journal L 136, 30/4/2004 p. 58 - 84).

8. European Commission (2011): Volume 9b - Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary 338 Use Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary 339 Use http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm.

9. The FAO-OIE-WHO (2010) Collaboration Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interface A Tripartite Concept Note. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Current_Scientific_Issues/docs/pdf/FINAL_CONCEPT_NOTE_Hanoi.pdf

10. PSUR Work-sharing concept for veterinary medicinal products Revised version - 01/11/07. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: //www.hma.eu/fileadmin/dateien/Veterinary_medicines/00-HMA_Vet/01-About_HMA

11. REGULATION (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC // Official Journal of the European Union. – 2019. – 01.07. - L 4/43 -L 4/167. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: file:///C:/Users/ZRM/Desktop/CELEX_32019R0006_EN_TXT.pdf

12. GL 24 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: MANAGEMENT OF ADVERSE EVENT REPORTS (AERS) in 18 October 2007 – Implemented in December 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://vichsec.org/en/guidelines/pharmacovigilance/vich-gls-24-29-35-42.html

13. GL 29 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: MANAGEMENT OF PERIODIC SUMMARY UPDATE REPORTS in June 2006 – Implemented in June 2007. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://vichsec.org/en/guidelines/pharmacovigilance/vich-gls-24-29-35-42.html

14. GL 30 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: CONTROLLED LIST OF TERMS in June 2010. – GL 30 Vocabulary Lists - Version 2 updated October 2016. – GL 30 Impact of the species and breed vocabulary changes. April 2016. – GL 30 Maintenance Committee Procedure. June 2016. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://vichsec.org/en/guidelines/pharmacovigilance/vich-gl30.html

15. GL 35 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: ELECTRONIC SUBMISSION OF ANIMAL ADVERSE EVENTS. ELECTRONIC TRANSMISSION IMPLEMENTATION SPECIFICATIONS VICH STEP BY STEP DOCUMENT. November 2014. GL 35 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: ELECTRONIC STANDARDS FOR TRANSFER OF DATA. February 2013. Implemented in December 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://vichsec.org/en/guidelines/pharmacovigilance/vich-gls-24-29-35-42.html

16. GL 42 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: DATA ELEMENTS FOR SUBMISSION OF ADVERSE EVENT REPORTS (AERS) June 2010. Implemented in December 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://vichsec.org/en/guidelines/pharmacovigilance/vich-gls-24-29-35-42.html

References

1. Zakon Ukrainu “Pro Veterynarny Medycynu” iz zminamy zhidno iz Zakonamy (N538-VI (538-17) vid 18.09.2008, IVR, 2009, N 538-VI (538-17) vid 18.09.2008, IVR, 2009, No 6, st.22 N 2367-VI (2367-17) vid 29.06.2010, VVR, 2010, No 34, st.486 N 2973-VI (2973-17) vid 03.02.2011, VR, 2011, No 33, st.326 N 3131-VI (3131-17) vid 15.03.2011, VVR, 2011, N 39, st.387 N 3522-VI (3522-17) vid 16.06.2011, VVR, 2012, No 4, st.17 N 406-VII (406-18) vid 04.07.2013, VVR, 2014, No 20-21, st.712 ta No 23, st. 873, (VVR), 2015, No2-3, st.12).[The Law of Ukraine “On veterinary medicine” with amendments (N538-VI (538-17) of 18.09.2008, IVR, 2009, N 538-VI (538-17) of 18.09.2008, IVR, 2009, No 6, art.22 N 2367-VI (2367-17) of 29.06.2010, IVR, 2010, No 34, art.486 N 2973-VI (2973-17) of 03.02.2011, IVR, 2011, No 33, art.326 N 3131-VI (3131-17) of 15.03.2011, IVR, 2011, N 39, art.387 N 3522-VI (3522-17) of 16.06.2011, IVR, 2012, No 4, art.17 N 406-VII (406-18) of 04.07.2013, IVR, 2014, No 20-21, art.712 and No 23, art. 873, (IVR), 2015, No2-3, art.12)– Available from: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2498-12/page [in Ukrainian]

2. Pro zatverdzhennya Litsenzijnyh umov provadzhennya hospodars’koi diyal’nosti z vyrobnuctva likarc’kyh zasobiv, optovoi, rozdribnoi torhyvli likars’kymy zasobamy. Nakaz MOZ Ukrainy No723 vid 31.10.2011 zi zminamy I dopovnennyamy, zareestrovano v Ministerstvi yustycii Ukrainu 7 Grudnya 2011 p. za No1420/20158.[Order of the Ministry of Health of Ukraine “On Approval of the Licenzing requisitions in the conducting business activities in the manufacturing of medicines, medicines wholesale and retail trade” from 31.10.2011 with amendments registered with the Ministry of Justice 7 December 2011]. [in Ukrainian]

3. Pro zatverdzhennya Polozhen pro derzhavnu reestraciyu veterynarnyh preparative, kormovyh dobavok, premiksiv ta hotovyh kormiv. Postaniva Kabinetu Ministriv Ukrainy No 1349 vid 21 Lystopada 2007 (st. 27). – [On approval of the Regulations on state registration of veterinary preparations, feed additives, premixes and processed feeds. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 1349 of November 21, 2007 (Article 27).] – Available from: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1349-2007-%D0%BF [in Ukrainian]

4. Amended by Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products (Official Journal L 136, 30/4/2004 p. 58 - 84).

5. Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Official Journal N L 214 of 24. 8. 1993, p. 1).

6. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products (Official Journal N L 311, 28.11.2001 p. 1 – 66).

7. Amended by Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products (Official Journal L 136, 30/4/2004 p. 58 - 84).

8. European Commission (2011): Volume 9b - Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary 338 Use Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary 339 Use http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm.

9. The FAO-OIE-WHO (2010) Collaboration Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interface A Tripartite Concept Note. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Current_Scientific_Issues/docs/pdf/FINAL_CONCEPT_NOTE_Hanoi.pdf

10. PSUR Work-sharing concept for veterinary medicinal products Revised version - 01/11/07. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу:

//www.hma.eu/fileadmin/dateien/Veterinary_medicines/00-HMA_Vet/01-About_HMA

11. REGULATION (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC // Official Journal of the European Union. – 2019. – 01.07. - L 4/43 -L 4/167. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: file:///C:/Users/ZRM/Desktop/CELEX_32019R0006_EN_TXT.pdf

12. GL 24 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: MANAGEMENT OF ADVERSE EVENT REPORTS (AERS) in 18 October 2007 – Implemented in December 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://vichsec.org/en/guidelines/pharmacovigilance/vich-gls-24-29-35-42.html

13. GL 29 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: MANAGEMENT OF PERIODIC SUMMARY UPDATE REPORTS in June 2006 – Implemented in June 2007. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://vichsec.org/en/guidelines/pharmacovigilance/vich-gls-24-29-35-42.html

14. GL 30 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: CONTROLLED LIST OF TERMS in June 2010. – GL 30 Vocabulary Lists - Version 2 updated October 2016. – GL 30 Impact of the species and breed vocabulary changes. April 2016. – GL 30 Maintenance Committee Procedure. June 2016. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://vichsec.org/en/guidelines/pharmacovigilance/vich-gl30.html

15. GL 35 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: ELECTRONIC SUBMISSION OF ANIMAL ADVERSE EVENTS. ELECTRONIC TRANSMISSION IMPLEMENTATION SPECIFICATIONS VICH STEP BY STEP DOCUMENT. November 2014. GL 35 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: ELECTRONIC STANDARDS FOR TRANSFER OF DATA. February 2013. Implemented in December 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://vichsec.org/en/guidelines/pharmacovigilance/vich-gls-24-29-35-42.html

16. GL 42 PHARMACOVIGILANCE OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS: DATA ELEMENTS FOR SUBMISSION OF ADVERSE EVENT REPORTS (AERS) June 2010. Implemented in December 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://vichsec.org/en/guidelines/pharmacovigilance/vich-gls-24-29-35-42.html

Рецензент – О. Р. Піняжко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри фармакології ЛНМУ імені Данила Галицького, Голова регіонального відділення ДЕЦ МОЗ України.