



## Upute podnositeljima zahtjeva u svezi pripreme i predaje elektroničke dokumentacije o lijeku u eCTD i NeeS formatima

### Napomene:

1. Pod elektroničkom dokumentacijom o lijeku smatra se samo eCTD i NeeS elektronička dokumentacija, odnosno dokumentacija izrađena prema međunarodno priznatim tehničkim standardima za eCTD i smjernicama za NeeS.
2. Ove smjernice počele su vrijediti nakon pristupanja Hrvatske EU 1. srpnja 2013. godine, a postale su obvezne 1. rujna 2013. godine.

### Osnovni pojmovi:

#### Formati elektroničke dokumentacije o lijeku:

**eCTD** - Elektronički zajednički tehnički dokument

**NeeS** - Ne-eCTD elektronička dokumentacija (eng. *Non-eCTD electronic Submission*)

**Korijenska mapa** – mapa (eng. *directory*) na najvišoj razini hijerarhije u kojoj se nalaze sekvence eCTD ili NeeS dokumentacije

**Radni dokumenti** – mapa (eng. *Working documents*) s nacionalnim dokumentima i MS Word datotekama, označena sekvencom-working documents, izvan eCTD/NeeS strukture.

**Sekvenca** – mapa označena četveroznamenkastim brojem (npr. 0000 za početnu sekvencu, 0001 za sljedeće podnošenje dokumentacije o lijeku itd.) u kojoj se nalaze mape modula

**Slijed** – istovrsna mapa za NeeS dokumentaciju

### 1. Što je elektronička dokumentacija o lijeku?

Dokumentacija o lijeku je dokumentacija potrebna u procesu odobravanja, obnavljanja ili izmjene odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet. Podnositelji zahtjeva predaju dokumentaciju o lijeku Agenciji za lijekove i medicinske proizvode prema važećem zakonodavstvu. Elektronička dokumentacija o lijeku je dokumentacija o lijeku u jednome od elektroničkih formata: Elektronički zajednički tehnički dokument (eCTD) ili Ne-eCTD elektronička dokumentacija (NeeS).

Elektronička dokumentacija o lijeku u bilo kojem drugom obliku osim eCTD-a i NeeS-a nije prihvatljiva i podnositelji zahtjeva se upućuju na predaju dokumentacije u pisanom (papirnatom) obliku.

### 2. Koja je razlika između eCTD i NeeS elektroničke dokumentacije o lijeku?

**eCTD:** eCTD elektronička dokumentacija o lijeku ima XML podršku koja omogućuje praćenje životnog ciklusa ocjene dokumentacije i odobravanja lijeka. eCTD se sastoji od strukture mapa, XML instance i zapisa.

**NeeS:** ne-eCTD elektronička dokumentacija o lijeku (NeeS) ne sadrži XML instancu i ne podržava praćenje životnog ciklusa, a za kretanje kroz dokumentaciju koriste se pregledi sadržaja (eng. *table of Contents*) i hiperveze ili oznake. Datoteku sa sadržajem za cijelu dokumentaciju treba nazvati ctd-toc.pdf. Datoteke sa sadržajima treba nazvati m1-toc.pdf, m2-toc.pdf, m3-toc.pdf, m4-toc.pdf and m5-toc.pdf i trebaju se nalaziti u odgovarajućoj mapi najviše razine.

### **3. Koje specifikacije i smjernice treba konzultirati prilikom izrade eCTD i NeeS dokumentacije?**

Prilikom pripreme eCTD i NeeS dokumentacije o lijeku potrebno je koristiti sljedeće specifikacije:

- EU Module 1 Specification v.2.0., February 2013  
<http://esubmission.emea.europa.eu/eumodule1/index.htm>
- ICH Electronic Common Technical Document Specification v.3.2.2., July 2008  
<http://www.ich.org/products/electronic-standards.html>

Dodatno, potrebno je slijediti dobru praksu za upotrebu eCTD-a u MRP/DCP postupcima:

<http://esubmission.emea.europa.eu/ectd/index.html>

Specifikacije se prilikom pripreme NeeS dokumentacije koriste za imenovanje dokumenata i mapa, za pripremu formata dokumenata i u druge tehničke svrhe.

Prilikom pripreme eCTD i NeeS dokumentacije o lijeku potrebno je koristiti sljedeće smjernice (zadnju odobrenu inačicu): *TIGes Harmonised Guidance for eCTD Submissions in the EU, TIGes Harmonised Guidance for Non-eCTD electronic Submissions (NeeS) for human medicinal products in the EU*. Smjernice se nalaze na mrežnom mjestu TIGes grupe, na URL adresi <http://esubmission.emea.europa.eu/tiges/tigesdocuments.html>

Potrebno je pridržavati se važećih validacijskih pravila za eCTD i NeeS dokumentaciju, objavljenih na mrežnoj stranici <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/tigesdocuments.html>

### **4. Koju inačicu formata PDF dokumenata prirediti za eCTD ili NeeS dokumentaciju o lijeku i koje još formate dokumenata ta dokumentacija uključuje?**

Dokumenti unutar eCTD i NeeS mapa moraju biti u PDF formatu datoteka, u inačici formata zapisa PDF-a 1.4, 1.5, 1.6 i 1.7. Dokumenti moraju biti priređeni tako da im se može pretraživati tekst (izvorni elektronički dokumenti ili digitalizirani uz korištenje OCR tehnike), osim onih kod onih dokumenata kod kojih to nije moguće (certifikati i sl.).

### **5. Koja je maksimalna veličina pojedinog dokumenta unutar eCTD ili NeeS dokumentacije o lijeku?**

Maksimalna dopuštena veličina pojedinog dokumenta je 100 MB, no preporučuje se da se pripremaju manji dokumenti do 10 MB. Veličina dokumenta može se smanjiti korištenjem izvorne elektroničke dokumentacije ili pretvaranjem slike dokumenta u tekstualni dokument OCR-om.

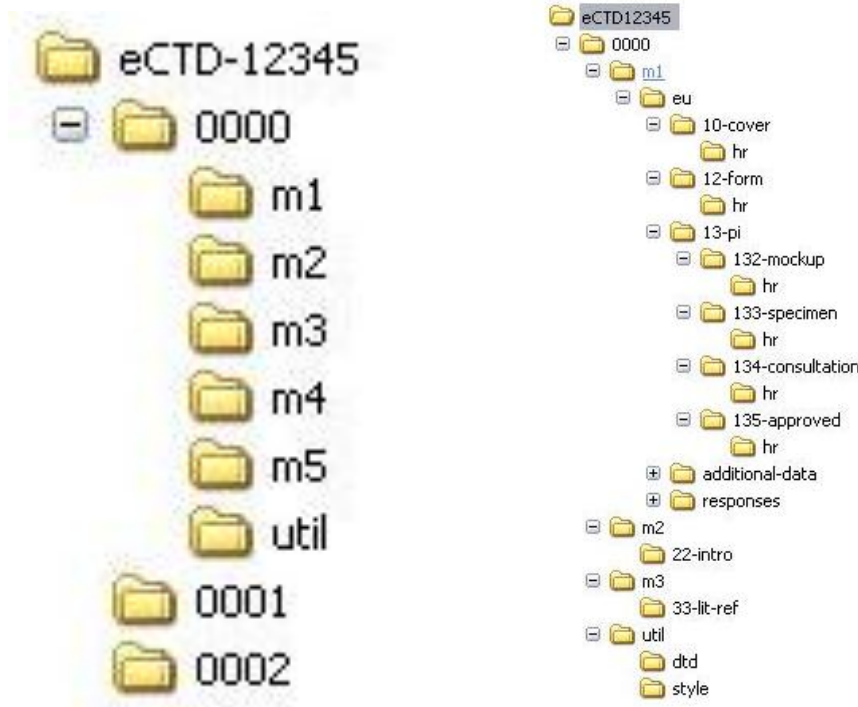
### **6. Smije li se koristiti zaporka ili kriptiranje za zaštitu pojedinih dokumenata unutar dokumentacije o lijeku ili cijele dokumentacije?**

Korištenje zaporke i kriptiranja nije dopušteno.

### **7. Kako organizirati eCTD i NeeS dokumentaciju o lijeku?**

**eCTD:** Korijenska mapa za cijelu dokumentaciju o lijeku mora sadržavati mapu sekvence s mapama sekcija i s datotekama. Podnositelj zahtjeva ima slobodan izbor pri imenovanju korijenske mape, no tijekom životnog ciklusa lijeka dokumentaciju mora nadalje predavati u istoimenoj korijenskoj mapi. Preporuka je imati zajednički dosje za različite doze i/ili farmaceutske oblike (zbog lakšeg rukovanja

izmjena odobrenja). eCTD dokumentacija sadrži pravila za XML instancu u DTD zapisima (eng. *Document Type Definition*).

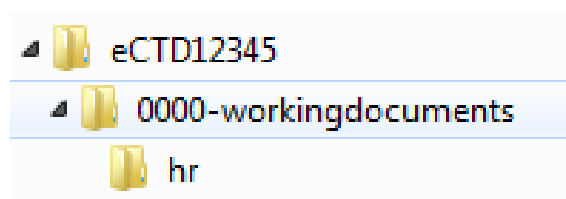


Slika 1: Struktura eCTD-a

**NeeS:** Od podnositelja se traži korištenje korijenske mape i mape slijeda (istovrsno sekvenci u eCTD dokumentaciji).

**eCTD i NeeS:** Dokumente koji su specifični za odobranje lijeka u Republici Hrvatskoj potrebno je kao PDF datoteke staviti u sekciju modula 1 additional-data\hr. MS Word inačice dokumenata (SPC, PIL, LAB) potrebno je uključiti u **radne dokumente** (eng. *working documents*). Dodatno, u radnu mapu potrebno je priložiti izvješće o provedenoj tehničkoj validaciji (od strane podnositelja zahtjeva). Potvrda o antivirusnoj provjeri može se predati u mapi radnih dokumenata ili se uključiti u zahtjev (pokrovno pismo) u obliku izjave.

Radne dokumente je potrebno uvrstiti u mapu sekvenca-workingdocuments i tu mapu ubaciti u korijensku mapu (kako bi se dala informacija uz koji eCTD ili NeeS se prilažu radni dokumenti). Radne dokumente ne treba dublje strukturirati (dovoljna je razina korijenske mape i mape sekvence, te podmapa za Hrvatsku, primjerice: eCTD12345\0000-workingdocuments\hr). Prihvatljive vrste datoteka u radnim dokumentima su MS Word datoteke 2003 nadalje (.doc, .docx) i RTF datoteke. Svi radni dokumenti se predaju u ovu strukturu:



## **8. Što treba predati od dokumentacije o lijeku u pisanom obliku (ovisno o odobravanju stavljanja gotovog lijeka u promet prema nacionalnom postupku ili europskim postupcima)?**

Osim dokumenata koji se trebaju dostaviti u izvorniku ostalu dokumentaciju nije potrebno ispisivati i dostavljati uz eCTD/NeeS. Broj primjeraka elektroničke i pisane dokumentacije o lijeku koju je potrebno predati: 1 primjerak.

## **9. Na kojem mediju predati elektroničku dokumentaciju o lijeku?**

Elektroničku dokumentaciju o lijeku moguće je predati putem CESP portala (*Common European Submission Portal*) ili na tvrdom optičkom mediju (CD/DVD). Ako cijela dokumentacija o lijeku ne stane zbog kapaciteta medija na jedan disk, potrebno je dokumentaciju snimiti tako da na jedan disk stane barem jedan modul u cijelosti.

## **10. Kako označiti medije koji se predaju?**

Na omotu medija (tvrdi plastični omot CD ili DVD medija) trebaju se nalaziti sljedeći podaci:

Broj postupka (ako postoji)	<b>npr. DE/H/512/01/001/DC</b>
Podnositelj zahtjeva	
Proizvođač gotovog lijeka	
Vrsta zahtjeva	<b>npr. davanje odobrenja</b>
Naziv lijeka	
Djelatna tvar (INN)	
Datum dostave dokumentacije	<b>12.07.2013</b>
Format	<b>eCTD ili NeeS</b>
Sekvence	<b>sadržane sekvence ili sljedovi</b>

Istim podacima moraju se označiti i sami mediji unutar omota.

## **11. Kako nastaviti nakon predaje osnovne dokumentacije za davanje odobrenja ili obnovu odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet?**

Ako je predana osnovna NeeS elektronička dokumentacija o lijeku, prilikom sljedeće predaje dokumentacije o lijeku za isti lijek potrebno je predati dokumentaciju u NeeS ili eCTD formatu. Ako je predana osnovna eCTD dokumentacija o lijeku, prilikom sljedeće predaje dokumentacije o lijeku za isti lijek potrebno je predati dokumentaciju isključivo u eCTD formatu.

Ako se predaje ista eCTD dokumentacija za više izmjena, potrebno ju je kopirati u onoliko korijenskih mapa, s pripadajućim sekvencama prema životnom ciklusu pojedine korijenske mape, koliko je bilo predano korijenskih mapa na početku životnog ciklusa lijekova. Upravo zbog toga preporučujemo kreiranje korijenskih mapa i dokumentacije za više oblika i/ili doza.

## **12. Kako osigurati da elektronička dokumentacija o lijeku prođe tehničku validaciju u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode?**

Uz provjeru valjanosti zahtjeva, elektronička dokumentacija o lijeku podliježe i tehničkoj validaciji prema europskim kriterijima.

Tehnička valjanost elektroničke dokumentacije o lijeku može se provjeriti besplatnim validatorima. Provjera tehničke valjanosti elektroničke dokumentacije o lijeku i provjera antivirusnim programom je obvezna te je potvrdu o provedenim provjerama potrebno predati u mapi radnih dokumenata.