

Smjernica za industriju o predaji dokumentacije o lijeku u elektroničkom obliku

Usklađena smjernica TIGes-a o dokumentaciji u formatu eZTD u Europskoj Uniji

Inačica 2.0

**Kolovoz
2011.**

**Dokument je objavljen pod pokroviteljstvom EU Skupine za implementaciju
telematike – elektronička dokumentacija (TIGes)**

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. Uvod..... | 4 |
| 1.1 Pojmovnik..... | 5 |
| 2. OPĆENITA RAZMATRANJA | 6 |
| 2.1 Opseg | 6 |
| 2.2 Struktura dokumentacije | 6 |
| 2.3 Prijelazni uglavci | 7 |
| 2.4 Prelazak sa zahtjeva u papirnatom obliku ili formatu ne-eZTD na eZTD | 7 |
| 2.5 Općenita razmatranja o dokumentaciji | 8 |
| 2.6 Prepiska..... | 8 |
| 2.7 Zahtjevi u pogledu papirnatih preslika dokumentacije | 8 |
| 2.8 Hardver..... | 9 |
| 2.9 Općenite tehničke informacije o eZTD-u..... | 9 |
| 2.10 Druge tehničke informacije..... | 14 |
| 2.11 Traženi broj medija | 16 |
| 2.12 Konsolidirani tehnički zahtjevi | 16 |
| 3. POSEBNE INFORMACIJE O MODULIMA..... | 20 |
| 3.1 Općenite informacije..... | 20 |
| 3.2 Omotnica eZTD-a za Modul 1, administrativni podaci i mapa obavijesti o lijeku..... | 20 |
| 3.3 Mapa pregleda i sažetaka Modula 2..... | 22 |
| 3.4 Mapa o kakvoći Modula 3..... | 23 |
| 3.5 Mapa izvješća o nekliničkim ispitivanjima u Modulu..... | 23 |
| 3.6 Mapa izvješća o kliničkim ispitivanjima u Modulu 5..... | 23 |
| 4. POJEDINOSTI O RAZLIČITIM VRSTAMA ZAHTJEVA | 25 |
| 4.1 Početni zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet..... | 25 |
| 4.2 Prijava izmjene | 26 |

| | | |
|--|---|----|
| 4.3 | Dokumentacija koja obuhvaća više oblika i/ili doza..... | 27 |
| 4.4 | Dokumentacija za obnovu | 27 |
| 4.5 | Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka..... | 28 |
| 4.6 | Zahtjevi u postupku međusobnog priznavanja i decentraliziranom postupku | 28 |
| 4.7 | Upućivanja | 28 |
| 4.8 | Glavna dokumentacija o djelatnoj tvari..... | 29 |
| 4.9 | Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva | 29 |
| 4.10 | Glavna dokumentacija o plazmi..... | 29 |
| 4.11 | Povlačenja na inicijativu podnositelja zahtjeva | 30 |
| 4.12 | Podnošenje više zahtjeva temeljem iste dokumentacije o lijeku..... | 30 |
| Dodatak 1: Dokumenti o eZTD-u | | 31 |
| Dodatak 2: Smjernica o dokumentima koji podržavaju pretraživanje teksta..... | | 32 |
| A2-1 | Općenito | 32 |
| A2-1.1 | Izrada datoteka koje podržavaju pretraživanje teksta | 32 |
| A2-2 | Dokumenti koji moraju uvijek podržavati pretraživanje teksta | 32 |
| A2-3 | Dokumenti koji ne moraju podržavati pretraživanje teksta | 33 |
| A2-4. | Dodatne informacije..... | 33 |
| Dodatak 3: Smjernica i dobra praksa za strukturu Modula 3..... | | 34 |
| A3-1. | Uvod..... | 34 |
| A3-2 | Općenita načela | 34 |
| A3-3 | XML svojstva Modula 3 u eZTD-u..... | 37 |

1. Uvod

Svrha je ove smjernice pružiti pomoć farmaceutskim društvima u predaji propisanih informacija u formatu elektroničkog zajedničkog tehničkog dokumenta (eZTD) nadležnim Agencijama za lijekove (dalje u tekstu: agencije) i Europskoj agenciji za lijekove (dalje u tekstu: EMA). Format eZTD smatra se glavnim formatom elektroničkih podnesaka u EU i jedini je elektronički format koji EMA prihvaća. Međutim, većina nadležnih državnih tijela prihvaća i format elektroničke dokumentacije ne-eZTD i stoga je na internetskoj stranici EMA-e za predaju dokumenata u elektroničkom obliku objavljena i smjernica za ne-eZTD.

Ovu smjernicu izradila je Skupina za usklađivanje, podskupina Skupine za implementaciju telematike za elektroničku dokumentaciju poznata kao TIGes. TIGes ju je usvojio i odobrio njezino objavljivanje. Treba istaknuti da je ova smjernica odraz trenutne situacije i da će se redovito ažurirati u svjetlu izmjena državnih i/ili europskih zakona zajedno s budućim iskustvima koje će nadležna državna tijela steći na području korištenja informacija predanih u elektroničkom formatu.

Dokument se sastoji od četiri dijela: Uvod, Općenita razmatranja, Posebne informacije o modulima i Pojediniosti o različitim vrstama zahtjeva zajedno s pripadajućim dodacima.

1.1 Pojmovnik

Ispod se nalazi kratki pojmovnik (isključivo za svrhe ovog dokumenta):

| Pojam | Definicija |
|-----------------------------|---|
| Podnositelj zahtjeva | Farmaceutsko društvo ili njegov zastupnik koji predaje dokumentaciju o lijeku uz zahtjev za stavljanje gotovog lijeka u promet. |
| Dokumentacija o lijeku | Dokumentacija o lijeku koju predaje podnositelj radi dobivanja, obnove ili izmjene odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet. |
| eZTD dokumentacija o lijeku | Skup elektroničkih dokumenata koje je kreiralo ili prikupilo farmaceutsko društvo ili podnositelj zahtjeva u skladu s europskim zakonima i smjernicama radi traženja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet ili obnove ili izmjene navedenog. Dokumentacija o lijeku u eZTD formatu može sadržavati više sekvenci. U EU, eZTD dokumentacija može sadržavati nekoliko oblika i doza pod jednim novoizumljenim nazivom lijeka. Takvi skupovi u nekim se alatima za pregled nazivaju dosjeima. |
| Postupak | Registracijski postupak Zajednice za odobravanje lijekova u Europskoj zajednici. Postoje četiri vrste postupka koje se primjenjuju u EZ-u - centralizirani, decentralizirani, međusobno priznavanje i nacionalni. |
| Predaja ili sekvenca | Jedan skup informacija i/ili elektroničkih dokumenata koje podnositelj zahtjeva u određenom trenutku dostavi u sklopu jednog eZTD zahtjeva ili kao jedan eZTD zahtjev . U kontekstu eZTD-a, ima isto značenje kao sekvenca . |
| Regulatorna aktivnost | Skup sekvenci koji obuhvaća određeni poslovni proces od početka do kraja, npr. početni zahtjev za izdavanjem odobrenja za stavljanje u promet ili izmjena Tipa II. Ovaj se koncept u nekim alatima za ocjenjivanje koristi za grupiranje više poslovno srodnih sekvenci. |

2. OPĆENITA RAZMATRANJA

2.1 Opseg

2.1.1 Vrste lijekova

Smjernica se odnosi na predaju propisanih informacija u elektroničkom obliku za sve *humane* lijekove koji spadaju u nadležnost nadležnih državnih tijela u Europskom gospodarskom prostoru i EMA-e. To uključuje lijekove koji se izdaju na recept, lijekove koji se izdaju bez recepta, dokumentaciju za inovativne i generičke lijekove. Vrste lijekova uključuju male molekule, biotehnološke lijekove, biljne lijekove, cjepiva, homeopatske proizvode i lijekove iz krvi.

2.1.2 Vrste dokumentacije

Smjernica se odnosi na svu dokumentaciju vezanu za odobrenje i održavanje lijekova, uključujući nova odobrenja za stavljanje u promet, izmjene, obnove, periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR), glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari (ASMF) i o plazmi (PMF). Kada je riječ o izmjenama te glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari i plazmi, postoje i posebne smjernice (vidjeti reference u 4. dijelu).

2.1.3 Vrste postupaka

Smjernica se odnosi na zahtjeve podnesene po bilo kojem od primjenjivih postupaka Zajednice (nacionalni postupak, postupak međusobnog priznavanja, decentralizirani i centralizirani postupak).

2.1.4 Iznimke

Smjernica se ne odnosi na elektroničku dokumentaciju prije izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, kao što su znanstveni savjeti, prijava kliničkih ispitivanja, dodjela statusa lijeka za rijetke bolesti, podnesci planova istraživanja u pedijatrijskog populaciji (PIP) i prepiska vezana za dokumentaciju.

2.2 Struktura dokumentacije

Ovaj dokument predstavlja smjernicu o načinu organiziranja informacija iz zahtjeva za elektroničku dokumentaciju na temelju specifikacija za format eZTD. Smjernica o podacima koje treba uključiti opisana je u [Zajedničkom tehničkom dokumentu \(ZTD\)](#), i relevantnim dokumentima Međunarodne konferencije o usklađenosti ICH te Pitanjima i odgovorima EU.

Struktura i način organiziranja eZTD dokumentacije utvrđeni su sljedećim standardima:

- Specifikacija ICH za Modul 2 – Modul 5 eZTD,
- Specifikacija EU za Modul 1,
- relevantni dokumenti ICH i EU Pitanja i odgovori.

[Dodatak 1](#) sadrži poveznice na trenutno važeće inačice ovih dokumenata.

Zahtjev u eZTD formatu obično pokriva sve farmaceutske oblike i sve jačine lijeka. U centraliziranom postupku, to znači sve farmaceutske oblike i doze obuhvaćene jednim zahtjevom podnesenim EMA-i (npr. EMEA/H/C/123). Kod postupaka međusobnog priznavanja ili decentraliziranih postupaka, u postupku se preporučuje jedan eZTD zahtjev. Međutim, ako podnositelj zahtjeva odluči da u sklopu postupka neće u svim državama članicama podnijeti zahtjev za sve doze i farmaceutske oblike, treba razmotriti mogućnost podnošenja jednog eZTD zahtjeva po dozi ili farmaceutskom obliku. Podnositelji zahtjeva trebaju pažljivo razmisliti o tome što će eZTD zahtjev obuhvatiti prije nego što predaju prvu sekvencu jer ta odluka može utjecati na opseg potrebnog rada tijekom životnog vijeka lijeka. Na primjer, odluči li se podnositelj zahtjeva za jedan eZTD po dozi ili farmaceutskom obliku, očekuje se da će se svaki od tih eZTD zahtjeva održavati odvojeno tako da više neće biti moguće prijaviti jednu sekvencu koja pokriva više od jedne doze ili oblika ako se ne iznesu vrlo dobrih razlozi za promjenu. U tim rijetkim slučajevima, obratite se predmetno nadležnoj agenciji ili referentnoj državi članici ili EMA-i u ranoj fazi planiranja.

Više pojedinosti o prednostima i manama različitih pristupa strukturi dosjea potražite u [Dodatku 3, Tablica 1](#).

Molimo Vas da prilikom pripreme nacionalnih državnih eZTD-a provjerite smjernice nadležnih državnih tijela.

2.3 Prijelazni uglavci

Uvjeti spomenuti u točki 2.2 gore s vremenom će se mijenjati i vjerojatno utjecati na alate za izradu eZTD-a i na interne poslovne procese podnositelja zahtjeva, ali i na alate i procese za ocjenjivanje u agencijama. Nakon što odgovarajuće tijelo EU odobri i podrži neki novi uvjet, alati za izradu eZTD-a morat će se ažurirati. Prilikom svakog ažuriranja uvjeta ICH i/ili EU osigurat će se posebna prijelazna smjernica.

Molimo, primite na znanje da vjerojatno neće biti potrebno reformatirati i ponovno podnositi već podnesene zahtjeve u svrhe usklađivanja s takvim promjenama.

2.4 Prelazak sa zahtjeva u papirnatom obliku ili formatu ne-eZTD na eZTD

Promjena formata iz papirnato oblika ili formata ne-eZTD u eZTD može se obaviti na početku bilo koje regulatorne aktivnosti, poput proširenja, obnove ili izmjene, *najbolje onda kada nisu u tijeku nikakve druge regulatorne aktivnosti za taj lijek* u nekom drugom formatu. Preporučuje se predaja konsolidirane dokumentacije u vrijeme prelaska na eZTD (vidjeti točku 2.12). Kada započne životni ciklus eZTD-a i službena ga tijela prihvate, sva daljnja dokumentacija vezana za taj dosje lijeka mora se od tog dana predavati u formatu eZTD. To također može uključivati predaju dokumentacije koja se odnosi na druge tekuće regulatorne aktivnosti vezane za taj zahtjev u formatu eZTD (npr. odgovori na pitanja za tekuće izmjene), a u tom je slučaju razvidno da neće biti moguće ispravno koristiti svojstvo povezane sekvence zbog toga što početak regulatorne aktivnosti ne postoji kao eZTD sekvenca na koju se moguće referirati i stoga neće biti ispunjen validacijski kriterij 14 BP1. To treba naznačiti u zahtjevu.

Ako je dosje već prethodno dostavljen u formatu ne-eZTD, nove podatke morate dostaviti u formatu eZTD čime započinje životni ciklus u skladu sa specifikacijama za eZTD. U formatu eZTD obično se najprije predaje sekvenca 0000, čak i ako su za format ne-eZTD korišteni sekvencijalni brojevi. Kako već postoje dokumenti u elektroničkom formatu, preporučuje se najprije ponovno poslati trenutno važeće dokumente, posebno modul 3, kao konsolidirani eZTD dosje u broju sekvence 0000, a zatim prvu novu regulatornu aktivnost kao 0001. U tom slučaju, u omoćnici za sekvencu 0000 treba koristiti vrstu dokumentacije „*reformat*“. To vrijedi i za prelazak s papirnato oblika, ali može značiti da se trenutno važeći dokumenti predaju kao skenirani dokumenti kada se predaje ova vrsta konsolidirane dokumentacije (daljnje preporuke možete pronaći u [Dodatku 2](#)). Jasnoće radi, u zahtjevu uvijek izrijekom navedite da se želite prebaciti na format eZTD. Molimo, pogledajte [točku 2.12](#) u kojoj ćete naći dodatne podatke o sadržaju konsolidiranih zahtjeva i prihvatljivosti skeniranog dokumenta.

Ako ste neko vrijeme u sklopu postupaka međusobnog priznavanja (MRP) ili decentraliziranih postupaka (DP) podnosili zahtjeve u formatu eZTD nekim agencijama u vrijeme kada su neke druge agencije još uvijek zahtijevale papirnat oblik ili ne-eZTD, te preostale agencije sada će rado primiti sve prethodne sekvence prilikom prelaska na format eZTD, a vezano za novu regulatornu aktivnost za taj lijek. „Stare“ eZTD sekvence treba predati zajedno s novom eZTD sekvencom, a u pratećem pismu agencijama treba jasno napomenuti da „stare“ sekvence imaju isti sadržaj kao prethodno predani dokumenti u papirnatom obliku ili formatu ne-eZTD. Prilikom predaje prethodnih sekvenci drugim agencijama nije potrebno mijenjati omoćnice ili metapodatke, a prihvaća se da omoćnica možda neće biti u potpunosti ispravne za sve agencije (za one koje primaju prethodno predanu sekvencu nekoj drugoj agenciji). Agencije koje po prvi put primaju povijesne sekvence ne trebaju vršiti tehničku validaciju istih; detalje potražite u [Vodiču dobre prakse Skupine za usklađivanje CMDh za eZTD u UP-u i DP-u](#). Međutim, u slučaju problema s učitavanjem ili čitanjem „starih“ datoteka, podnositelj zahtjeva treba pomoći u rješavanju tehničkih problema sa sekvencama, npr. zbog grešaka prilikom prženja ili problema s XML-om, koji se mogu riješiti tako da ne utječu na budući životni ciklus, kako bi omogućio njihovo korištenje u „novoj“ agenciji.

U svakom slučaju, za razumijevanje slijeda sekvenci Vaše eZTD dokumentacije neophodna je tablica za praćenje (molimo, pogledajte [točku 3.2.3](#)).

Kada se za dosje lijeka planira prelazak s papirnato oblika ili formata ne-eZTD na format eZTD, vezano za postupak ponovnog korištenja (tj. za cijeli dosje), najprije treba promijeniti format u referentnoj državi članici i „starim“ predmetnim državama članicama, kroz predaju trenutno važećeg dosjea u obliku takozvanog konsolidiranog dosjea (vidjeti točku 2.12), i to prije početka postupka ponovnog korištenja u novim predmetnim državama članicama.

2.5 Općenita razmatranja o dokumentaciji

2.5.1 Granularnost dokumentacije

Dokumentacija je skup dokumenata, a svaki dokument predaje se u obliku zasebne datoteke. Detaljna struktura eZTD-a treba biti u skladu s [Dokumentom ICH o granularnosti](#) i EU specifikacijama za M1. Budite pažljivi kada odlučujete o stupnju granularnosti Modula 3 (molimo, pogledajte Dodatak 3, točku 3.1)

2.5.2 Imenovanje datoteka

Snažno se preporučuje, kao dobra praksa, poštivanje konvencije imenovanja eZTD datoteka opisane u specifikacijom ICH i EU specifikacijom Modula 1. Ako podnositelj zahtjeva želi predati više datoteka u jednom poglavlju, a dostupno samo je jedno snažno preporučeno ime, to se može ostvariti ako se imenu datoteke pridoda sufiks po konvenciji ime-var.pdf kako je opisano u EU Specifikaciji za Modul 1 (npr. pharmaceutical-development-container.pdf). Također, promjenjivi dio imena ne smije sadržavati „nedopuštene“ znakove.

Imena datoteka, uključujući ekstenziju, ne smiju biti duža od 64 znaka. Također, imena mapa ne smiju biti duža od 64 znaka dok ukupna dužina staze mape ne smije biti veća od 180 znakova. Brojanje započinje od prve znamenke broja sekvence u imenu mape broja sekvence.

Dodatne smjernice o imenovanju datoteka možete pronaći u radnom listu “Struktura i imena datoteka-mapa” koja se nalazi u [Validacijskim kriterijima za eZTD v. 3.1](#).

2.5.3 Smještaj dokumenata

Smjernice o smještaju dokumenata u strukturi eZTD-a ovisno o vrsti dokumentacije možete pronaći u [EU-ZTD Obavijesti za podnositelje zahtjeva](#) i [smjernicama EMA-e za razdoblje nakon izdavanja odobrenja](#) za zahtjeve u centraliziranom postupku.

U strukturi dokumentacije, listovi smiju postojati samo na najnižoj razini strukture ZTD-a. Također, najniža razina (uključujući proširenja čvora) mora sadržavati barem jedan list.

- m3-quality
 - m3-2-body-of-data
 - m3-2-s-drug-substance [manufacturer: manuf1] [substance: subst1]
 - m3-2-s-2-manufacture
 - Lowest level of CTD structure ▪ m3-2-s-2-1-manufacturer
 - [3.2.S.2.1 Manufacturer](#) [new]

Svaki list mora imati vrijednost za svojstvo “naziv” - “title”.

2.6 Prepiska

Format eZTD osmišljen je tako da korisnici u svakom trenutku imaju trenutni pogled na informacije predane na odgovarajućem mjestu u dosjeu. Stoga, formalne odgovore na pitanja uvijek treba predavati u formatu eZTD, kao i svaku prepisku koja se izravno odnosi na sadržaj dosjea.

Uz eZTD zahtjev, kao pomoć u obradi ili postupanju sa zahtjevom možda će biti potrebna razmjena informacija. Nije potrebno uključiti svu prepisku u eZTD zbog toga što je razmjena eZTD-a trenutno isključivo jednosmjerna, od podnositelja zahtjeva prema agenciji, i nije sva prepiska izravno povezana s dosjeom zahtjeva. Ta dodatna, druga prepiska treba se razmjenjivati izvan eZTD-a uobičajenim elektroničkim putem (e-pošta, Eudralink, radni dokumenti itd.).

2.7 Zahtjevi u pogledu papirnatih preslika dokumentacije

Općenito, dokumentaciju koja se predaje elektroničkim putem treba popratiti originalnim zahtjevom i obrascem prijave, ali u nekim agencijama mogu postojati izuzeci od navedenog. Detaljne informacije o posebnim zahtjevima svake agencije možete pronaći na internetskoj stranici CMDh-a i/ili internetskim stranicama pojedinačnih agencija.

Molimo, primite na znanje da EMA traži originalni potpisani primjerak zahtjeva u papirnatom obliku uz CD ili DVD.

Smjernica za industriju o predaji propisanih informacija u elektroničkom obliku: eZTD
Inačica: 2.0, kolovoz 2011.

Potpisani skenirani zahtjev predaje se samo u sklopu eZTD sekvence.

Objavljena je i smjernica o minimalnim zahtjevima za izradu dokumentacije u papirnatom obliku iz eZTD-a, vidjeti –“[Praktični vodič za predaju dokumentacije u papirnatom obliku uz zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet kada se kao izvor predane dokumentacije koristi eZTD ili ne-eZTD](#)“.

2.8 Hardver

Nadležne agencije i EMA neće prihvaćati nikakav hardver (prijenosna računala, stolna računala, Zip uređaje, itd.) od podnositelja zahtjeva u vezi s predajom dokumentacije u elektroničkom formatu. Elektronička dokumentacija treba se moći izravno čitati i koristiti na hardveru i softveru nadležnih agencija i EMA-e.

2.9 Općenite tehničke informacije o eZTD-u

2.9.1 Datotečni formati

Općenito gledano, većina dokumenata u elektroničkoj dokumentaciji treba biti u formatu PDF (vidjeti iduću točku o korištenju različitih inačica PDF datoteka). U strukturu eZTD-a *nije* potrebno uključiti datoteke koje nadležne agencije mogu zatražiti u formatu MS Word ili RTF ([pogledajte 2.9.9.](#)).

Upotreba XML-a za obrasce zahtjeva vjerojatno će posebno porasti kada sustavi agencija razviju funkcionalnost postupanja s XML-om u vlastitim poslovnim procesima. Za dodatne pojedinosti, pogledajte [Točku 3.2.4.](#)

Dodatna detaljna smjernica o datotečnim formatima nalazi se u specifikacijama za M2-5 ICH i EU za Modul 1.

2.9.2 Prijenosni datotečni format (PDF)

Prijenosni datotečni format ili PDF je otvoreni standard za elektroničko objavljivanje. Iako ga je stvorio Adobe Systems Incorporated, postoji nekoliko alternativnih dobavljača softvera za PDF. Podnositelji zahtjeva moraju provjeriti ispunjavaju li njihovi dokumenti u formatu PDF sljedeće ključne zahtjeve:

- datoteke trebaju biti čitljive u inačici 5.0 programa Acrobat Reader, ili višoj;
- najčešće treba koristiti inačicu PDF datoteke 1.4 ili 1.7, osim kada agencija izričito traži neku drugu, na primjer za obrasce prijave;
- PDF 1.3 ili ranije inačice nisu prihvatljive iz tehničkih razloga. Iznimaka neće biti. Na primjer, ako se navod literature zaprimi u PDF-u 1.3 ili ranijoj inačici, tada je podnositelj zahtjeva mora pretvoriti u PDF 1.4 ili 1.7;
- ako se upotreba drugih inačica PDF-a ne može izbjeći, podnositelj zahtjeva treba u zahtjevu ili objašnjenju dati obrazloženje za navedeno jer upotreba drugih inačica nije u skladu s dobrom praksom validacije.
- dokumenti koje izrađuje podnositelj zahtjeva trebaju biti izrađeni iz izvornih elektroničkih dokumenata, a ne skeniranih materijala. Ako je izvorna elektronička datoteka nedostupna, molimo, pogledajte Dodatak 2.
- obično se za obrazac zahtjeva i prateće pismo ne zahtijeva skeniranje izvornog potpisa rukom („mokrog“ potpisa). U tim slučajevima, potpis se može nalaziti samo na papirnatom primjerku. Međutim, EMA i određene agencije ipak zahtijevaju skeniranje izvornih potpisa rukom – detalje potražite u nacionalnim smjernicama.

Dodatne pojedinosti o PDF-u, uključujući one koje se odnose na kvalitetan prikaz tablica, možete pronaći u [ICH Specifikacijama o eZTD-u](#) Prilog 7.

2.9.3 Brojevi sekvenci

Brojevi sekvenci služe za razlikovanje različitih dokumentacija za isti zahtjev koje se predaju tijekom životnog ciklusa lijeka. Alati za ocjenjivanje koje koristi većina nadležnih agencija i EMA u stanju su baratati sekvencama koje nisu predane po brojčanom redosljed, tj. kada se 0003 preda nakon 0004. To se može dogoditi u slučaju odgode pripreme neke sekvence. Međutim, preporučuje se da brojevi sekvenci prate redosljed predaje sekvenci. Kao dodatak pratećem pismu, svaka dokumentacija u postupku međusobnog priznavanja ili decentraliziranom postupku treba uvijek sadržavati Tablicu predaje (vidjeti [CMD\(h\)-ove preporuke za prateće pismo](#)). Posebne preporuke za postupke međusobnog priznavanja i decentralizirane postupke nalaze se u dobrim praksama [CMDh-a za eZTD u MRP-u i DP-u.](#)

Smjernica za industriju o predaji propisanih informacija u elektroničkom obliku: eZTD
Inačica: 2.0, kolovoz 2011.

Slična se tablica predaje preporučuje za nacionalne zahtjeve, a i za zahtjeve po centraliziranom postupku. (Zato da se izbjegnju rupe u upravljanju životnim ciklusom i da se države članice informiraju o mogućim tekućim postupcima koje vodi EMA.)

Početna dokumentacija kojom započinje životni ciklus eZTD-a obično treba imati broj sekvence 0000, čak i ako su sekvencijalni brojevi već korišteni za format ne-eZTD za isti lijek. Ako podnositelji zahtjeva smatraju da postoje dobri razlozi za korištenje nekog drugog broja, to će obrazložiti u zahtjevu.

Kada se daju dodatne informacije kao odgovor na pitanja ili u slučaju promjene informacija u ranije predanoj sekvenci, broj sekvence dokumentacije će se povećavati: 0001, 0002, itd. Samo u slučaju tehnički neispravne dokumentacije, na zahtjev ili u dogovoru s EMA-om (CP) ili nacionalnom agencijom (MRP/DP/NP), sekvenca se može zamijeniti drugom sekvencom s istom brojem (npr. početna sekvenca "0000" bit će zamijenjena drugom "0000"). Novu sekvencu treba poslati svim predmetnim državnim tijelima. U tim slučajevima, ne smiju se uključivati nikakvi novi dokumenti, nego treba samo ispraviti tehničke probleme. Razlog za ponovno slanje iste sekvence treba jasno navesti u napomeni u papirnatom obliku koja se mora nalaziti u paketu koji sadrži dokumentaciju (npr. rukom pisana napomena na papirnatom primjerk originalnog pratećeg pisma). Ako je zbog validacije sadržaja ili regulatorne validacije potrebno dopuniti eZTD, svaki revidirani sadržaj treba dobiti novi broj sekvence, a promjene treba obrazložiti u pratećem pismu.

2.9.4 Povezana sekvenca

Povezanošću sekvenci upravlja se pomoću broja povezane sekvence. To omogućuje grupiranje sekvenci koje čine zahtjev ili regulatornu aktivnost.

Za novu regulatornu aktivnost koristi se odgovarajuća vrsta dokumentacije. Podnositelji zahtjeva trebaju pogledati opise različitih vrsti dokumentacije u EU specifikaciji za Modul 1. Za sekvencu koja započinje regulatornu aktivnost ne smiju se koristiti „supplemental-info“ i „corrigendum“.

Vrsta dokumentacije „supplemental-info“ rutinski se koristi za sve kasnije sekvence do završetka regulatorne aktivnosti. Vrsta dokumentacije „corrigendum“ koristi se samo u izuzetnim okolnostima za ispravak informacija, obično za podatke o lijeku u centraliziranom postupku, nakon završetka regulatorne aktivnosti.

Povezane sekvence imat će samo vrste „supplemental-info“ i „corrigendum“. Tablice 1, 2 i 3 daju primjere ove konvencije.

Tablica 1: Primjer početnog zahtjeva za davanje odobrenja u centraliziranom postupku

| Broj sekvence | Opis dokumentacije | Vrsta dokumentacije | Povezana sekvenca |
|---------------|--|---------------------|-------------------|
| 0000 | Početni zahtjev za davanje odobrenja | initial-maa | nema |
| 0001 | Ažuriranje validacije | supplemental-info | 0000 |
| 0002 | Dan 121 odgovori | supplemental-info | 0000 |
| 0003 | Dan 181 odgovori | supplemental-info | 0000 |
| 0004 | Konačni prijevodi informacija o lijeku (Odobrenje) | supplemental-info | 0000 |
| 0005 | Ispravak grešaka u informacijama o lijeku na danskom nakon Odobrenja | corrigendum | 0000 |

Tablica 2: Primjer početnog zahtjeva za davanje odobrenja u decentraliziranom postupku

| Broj sekvence | Opis dokumentacije | Vrsta dokumentacije | Povezana sekvenca |
|---------------|--|---------------------|-------------------|
| 0000 | Početni zahtjev za davanje odobrenja | initial-maa | nema |
| 0001 | Ažuriranje validacije | supplemental-info | 0000 |
| 0002 | Dan 106 odgovori | supplemental-info | 0000 |
| 0003 | Dan 180 odgovori | supplemental-info | 0000 |
| 0004 | Dan 210 Dogovorene engleske informacije o lijeku | supplemental-info | 0000 |

Tablica 3: Primjer izmjene

| Broj sekvence | Opis dokumentacije | Vrsta dokumentacije | Povezana sekvence |
|---------------|------------------------------------|---------------------|-------------------|
| 0008 | Izmjena za novu indicaciju za KOPB | var-type2 | nema |
| 0009 | Ažuriranje validacije | supplemental-info | 0008 |
| 0010 | Odgovori na pitanja | supplemental-info | 0008 |

Općenito se najčešće očekuje samo jedna povezana sekvence, ali ima situacija kada treba dati više od jedne povezane sekvence, kao na primjer u sljedećim slučajevima:

- 1) kada postoje dvije naknadne mjere, tj. dva FUM-a (sekvenca 0005 i sekvenca 0006), a izrađuje se jedan odgovor (sekvenca 0007) koji se odnosi na oba FUM-a.
- 2) kada postoje dvije usporedne izmjene (sekvenca 0002 i sekvenca 0003), a postoji i sekvenca (0004) koja ažurira oznaku tako što uključuje promjene uvedene objema izmjenama

U takvim slučajevima koristi se više povezanih sekvenci, ali ako se naknadna sekvenca odnosi samo na jednu od originalnih regulatornih aktivnosti, tada treba koristiti samo povezanu sekvencu za tu konkretnu aktivnost.

Ako se povezane sekvence odnose i na jednu i na grupiranu izmjenu, meta-podaci trebaju navesti grupiranje („grouped“) kao najvišu razinu regulatorne aktivnosti.

2.9.5 Radnje životnog ciklusa listova

Svojstva radnji životnog ciklusa listova, kako se navodi u Specifikacijama za eZTD, su „novo“ – „new“, „dodaj“ – „append“, „zamijeni“ – „replace“ i „izbriši“ – „delete“. Međutim, podnositeljima zahtjeva u EU preporučuje se da izbjegavaju koristiti „append“ zbog toga što to može povećati složenost životnog ciklusa.

Općenito, radnje životnog ciklusa listova ne mogu se vršiti među elementima listova u različitim poglavljima ZTD-a. Na primjer, list koji se predaje u Modulu 4.2.2.5 u Sekvenci 0012 ne može zamijeniti ili izbrisati list predan u Modulu 4.2.2.2 Sekvence 0010.

To vrijedi za sve module ZTD-a i nije svojstveno samo regionalnim modulima ili modulima ICH-a.

Scenarij u kojem se **ne smiju** koristiti radnje životnog ciklusa listova među različitim poglavljima ZTD-a je „ispravljanje grešaka“ u smještaju sadržaja u strukturi dokumentacije. Ako društvo koje podnosi zahtjev smjesti sadržaj u pogrešno poglavlje ZTD-a i mora to ispraviti (bilo na zahtjev agencije koja zaprima eZTD ili zbog toga što želi ispraviti grešku), to može napraviti tako što će izraditi dva lista u naknadnoj sekvenci. Prvi list će koristiti radnju brisanja, „delete“, za uklanjanje neispravno smještenog sadržaja iz prikaza. Drugi list će obično koristiti radnju stvaranja novog elementa, „new“, za ispravno lociranje sadržaja u odgovarajućem poglavlju ZTD-a. Datoteku ne treba ponovo predavati, „novi“ list može uz pomoć svojstva `xlink:href` uputiti na izvorno predani sadržaj u ranijoj sekvenci.

Nije dopušteno vršiti radnje životnog ciklusa listova među različitim poglavljima ZTD-a zbog toga što poglavlja ZTD-a opisuju kontekst uporabe znanstvenog ili regulatornog sadržaja (obično dokumenta ili izvješća). Vršenje radnji životnog ciklusa među različitim poglavljima ZTD-a znači podrazumijeva mijenjanje sadržaja koji se koristi u jednom kontekstu sadržajem predanim u drugom kontekstu. To je nemoguće zbog toga što je životni ciklus za kontekst uporabe određenog sadržaja neovisan o životnom ciklusu istog sadržaja kada se koristi u drugom kontekstu. Također, poglavlje ZTD-a definira lokaciju sadržaja kod prikaza većeg broja sekvenci poput „trenutnog pogleda“. Ako sadržaj u jednom poglavlju zamjenjuje ili briše sadržaj u nekom drugom poglavlju ili mu se pak dodaje, to će onemogućiti izradu takvih prikaza u alatima za prikaz eZTD-a. Zbog toga, radnje životnog ciklusa koje djeluju na elemente listova u različitim poglavljima ZTD-a nisu dozvoljene.

Trebate primiti na znanje da definicija „različitim poglavljima ZTD-a“ također uključuje dva poglavlja ZTD-a s istim brojem modula ZTD-a, ali različitim vezanim metapodacima (npr. drugačije doziranje od definicije iz Modula 3.2.P). Prema tome, Modul 3.2.P.1 za tablete Wonderpill Tablets je „različito poglavlje ZTD-a“ u odnosu na Modul 3.2.P.1 za kapsule Wonderpill Capsules.

Međutim, mogu se javiti izuzeci kako je opisano ispod:

1. Postoje regulatorni i poslovni razlozi zbog kojih se naziv poglavlja ZTD-a može promijeniti, a, iznimno, također se može promijeniti i brojačno označavanje poglavlja ZTD-a. U ovom scenariju, kontekst uporabe sadržaja ostaje isti. Sadržaj se samo stavlja u poglavlje koje dobiva drugo ime ili broj. U ovom su scenariju radnje životnog ciklusa listova dopuštene.

Na primjer, prije travnja 2006., Modul 1.3.4 EU dosjea bio je poznat kao "Readability Testing", a taj naziv poglavlja koristio se u inačicama 1.0 i 1.1 specifikacija europskog Modula 1 za eZTD, dok se skraćeni oblik tog naziva koristio u DTD-u (m1-3-4-readability). Nakon travnja 2006., Modul 1.3.4 preimenovan je u "Consultation with Target Patient Groups", a element u DTD-u također je preimenovan u skladu s time (m1-3-4-consultation). U ovom primjeru, listovi predani pod elementom m1-3-4-consultation moraju moći zamijeniti ili izbrisati ili listove koji su izvorno predani pod elementom m1-3-4-readability ili ih se mora moći dodati navedenim listovima.

2. Kao pomoć u prebacivanju između inačica EU specifikacija za Modul 1 kada se dodaju nova poglavlja ZTD-a, objavljena je EU Smjernica o prelasku koja je dozvoljavala smještaj sadržaja u poglavlje „Dodatni podaci“ - "Additional Data" –stare inačice specifikacija, a zatim, za naknadne sekvence eZTD-a koje koriste noviji DTD, ispravno smještanje sadržaja pod novim odgovarajućim zaglavljem. U takvim prijelaznim slučajevima, treba dozvoliti životni ciklus listova između dva poglavlja.

Međutim, treba istaknuti kako je ovaj scenarij dozvoljen samo u posebnim okolnostima koje proizlaze iz prebacivanja između određenih inačica EU DTD-a. Ova iznimka dozvoljena je samo kada smjernica o prelasku navodi da je to prihvatljivo (kao, na primjer, kada je poglavlje za Pedijatriju, 1.10, dodano u ZTD) i ne radi se o dozvoli koja se automatski primjenjuje na svaku promjenu inačice DTD-a.

2.9.6 Knjižne oznake i hipertekstualne veze

Odgovarajuća upotreba knjižnih oznaka i hipertekstualnih veza znatno poboljšava navigaciju, tj. pretraživanje i snalaženje u elektroničkoj dokumentaciji. Pitanja i odgovori ICH pod brojem 53 navode „Očekuje se da će svaki dokument koji ima poglavlje Sadržaj (TOC) imati knjižne oznake (detalje potražiti u specifikacijama za eZTD). Dokumenti bez poglavlja Sadržaj trebaju sadržavati knjižne oznake kada to pomaže u snalaženju u sadržaju dokumenta. Na primjer, u dokumentu na 4 stranice koji sažeto prikazuje otkrića možda će biti potrebne knjižne oznake koje će olakšati snalaženje. Međutim, datoteka na 300 stranica koja sadrži jedan popis podataka možda neće morati imati knjižne oznake zbog toga što nema dodatne interne strukture. Molimo, potražite dodatne pojedinosti u dokumentima koji sadrže regionalne smjernice.“

Općenito, knjižne oznake i hipertekstualne veze koriste se kao pomoć za lakše snalaženje. Pretjerano korištenje hiperveza može zbuniti procjenitelje umjesto da im pomogne i može uzrokovati probleme kasnije, tijekom upravljanja životnim ciklusom.

Dodatne pojedinosti o izradi knjižnih oznaka i hipertekstualnih veza u dokumentima u formatu PDF možete naći u [ICH Specifikacijama o eZTD-u](#), Prilog 7.

Važeća inačica specifikacija eZTD-a ne dozvoljava unakrsne reference između različitih eZTD zahtjeva.

2.9.7 Proširenja čvorova

Proširenja čvorova smiju se koristiti kada je potrebna dodatna navigacija u XML osnovici, engl. XML backbone. Prvenstveno se mogu koristiti u Modulu 5 gdje će proširenje čvora za svako istraživanje možda biti korisno jer može omogućiti grupiranje više datoteka za isto istraživanje i njihovo jasno odvajanje od drugih istraživanja. Također, može biti korisno kao način razlikovanja izvješća vezanih za neki drugi režim doziranja za istu indikaciju. Kada je riječ o Modulu 4, ako postoje izvješća s više datoteka, proširenja čvora mogu također biti korisna, ili pak u Modulu 1, za razlikovanje različitih odgovora u m1-responses – dodatne detalje potražite u točki 3.2.6. Dodatne mape u Modulu 4 trenutno nisu predviđene pa će korištenje proširenja čvora i dodatne mape rezultirati padom na provjeri 15 BP2. Zbog toga, ako se koriste proširenja čvora, podnositelj zahtjeva treba to obrazložiti u pratećem pismu.

Međutim, primjenu proširenja čvora treba ograničiti na ona područja gdje je to od ključne važnosti i treba razmotriti učinak prikaza za ocjenjivača zbog toga što nedosljedno korištenje proširenja čvorova može imati neočekivane posljedice na kumulativni prikaz predane dokumentacije.

Kada se koriste proširenja čvora, svojstvo naziva, „title“, u XML osnovici mora imati definiranu vrijednost.

2.9.8 Jezik za označavanje podataka ili Extensible Mark-up Language (XML)

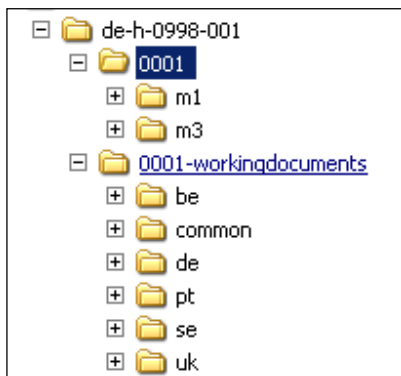
XML je format za osnovne ili *backbone* datoteke za eZTD. Detalje o XML-u možete pronaći u dokumentu specifikacija [ICH o eZTD-u](#), Prilog 7. Nadležne agencije i EMA podržavaju inicijative o korištenju informacija strukturiranih u XML-u za obrasce e-zahitjeva. Molimo, dodatne pojedinosti potražite na internetskoj stranici EMA-e za predaju dokumenata u elektroničkom obliku.

2.9.9 Drugi datotečni formati

Neke nadležne agencije ili EMA mogu tražiti druge datotečne formate poput obogaćenog teksta, tj. RTF-a, ili MS Worda, uz zahtjeve eZTD-a u pogledu PDF-a, posebno za predaju dokumenata s informacijama o lijeku ili dokumenata Modula 2. Molimo, dodatne pojedinosti o zahtjevima nadležnih državnih tijela potražite na [internetskoj stranici CMDh-a](#).

Spomenute datoteke ne smiju se dodavati kao listovni elementi u sklopu eZTD strukture. Kada se predaju s eZTD-om, uvijek se trebaju nalaziti u posebnoj mapi pod nazivom „xxxx-workingdocuments“ na istom CD/DVD-u na kojem se nalazi eZTD, pri čemu broj (xxxx) odgovara broju eZTD sekvence koja se predaje.

Ako se radni dokumenti za više nadležnih državnih tijela predaju na istom CD-u, koriste se podmape sa šifrom zemlje.



Informacije o prijevodima koji se dostavljaju izvan eZTD-a potražite u točki 3.2.5

Ako se u nekoj fazi postupka za slanje informacija koristi e-pošta ili poruka Eudralinka, to ne mijenja zahtjeve u pogledu formata. Okvir predmeta poruke uvijek mora sadržavati barem naziv lijeka i broj postupka radi identifikacije.

2.9.10 Tehnička validacija eZTD dokumentacije

Tehnička validacija eZTD-a posebna je aktivnost u odnosu na validaciju sadržaja i vrši se bez obzira na vrstu predane dokumentacije. Nadležne agencije i EMA usvojili su [zajednički skup kriterija za tehničku validaciju](#) po kojima se uz pomoć alata za ocjenjivanje i validaciju eZTD-a mogu provjeravati svi eZTD-i.

Od 1. rujna 2011. primjenjuju se dvije kategorije validacijskih pravila: „izvršeno/neizvršeno“ i „dobra praksa“:

- Kriteriji „izvršeno/neizvršeno“

eZTD-i koji ne ispune jedan ili više od kriterija „izvršeno/neizvršeno“ neće ići u obradu, a podnositelju zahtjeva savjetovat će se da ispravi probleme i ponovno dostavi navedene pod istim brojem sekvence. U tim slučajevima, postupak će početi tek nakon novog datuma primitka.

- Kriteriji „dobre prakse“

Smatra se dobrom praksom pobrinuti se za to da u predanom eZTD-u ovi validacijski kriteriji budu ispravni. Podnositelj zahtjeva treba posvetiti najveću pažnju ovim područjima prije nego što preda eZTD agenciji. Podnositelj zahtjeva treba biti spreman u prateće pismo, uputu za ocjenjivače ili u napomenu

pridodanu dokumentaciji (da se spriječi izmjena kontrolnog zbroja MD5) uz dokumentaciju uključiti objašnjenje za svaki kriterij dobre prakse koji nije zadovoljen. Agencija će ipak prihvatiti eZTD-e koji ne zadovolje jedan ili više ovih kriterija tijekom tehničke validacije, a može se dogoditi i da agencije čak ni ne provjere ove kriterije tijekom tehničke validacije.

Napomena: Greške otkrivene tijekom validacije sadržaja rješavaju se predajom nove eZTD sekvence. Te greške nikada se ne smiju rješavati ponovnom predajom postojeće sekvence.

Može se dogoditi da sekvenca prođe tehničku validaciju, iako su informacije u omotnici eZTD-a netočne (npr. odnose se na drugi naziv lijeka, broj lijeka, i/ili broj sekvence; broj postupka ili brojevi identifikator podjele posla su netočni), što neće biti prihvatljivo jer postoji moguća opasnost od uvoza sekvence u pogrešnu mapu lijeka. U takvim slučajevima, od podnositelja zahtjeva može se tražiti da dostavi ispravljenu eZTD sekvencu, s istim brojem sekvence, iako je izvorna sekvenca možda ocijenjena kao tehnički valjana.

Ako se iz bilo kojeg razloga povijesne sekvence predane u drugim državama članicama u EU dostavljaju novom nadležnom državnom tijelu, nadležno državno tijelo koje ih prima ne bi trebalo vršiti tehničku validaciju tih sekvenci jer su one već prihvaćene onda kada su predane prvi put. To može biti slučaj kod ponovnog korištenja, prebacivanja iz jedne vrste postupka na drugu, predaje eZTD sekvenci nadležnoj agenciji, kada je ista eZTD dokumentacija već predana istom tijelu u formatu ne-eZTD ili u papirnatom obliku, ili je nekim drugim agencijama predana u formatu eZTD. Međutim, u slučaju problema s učitavanjem ili čitanjem novih predanih datoteka, podnositelj zahtjeva mora pomoći u rješavanju tehničkih problema sa sekvencama kako bi omogućio njihovo korištenje u „novoj“ agenciji.

2.10 Druge tehničke informacije

2.10.1 Sigurnosna pitanja

Podnositelj zahtjeva odgovoran je za fizičku sigurnost dokumentacije tijekom prijevoza ili prijenosa. Nakon primitka, sigurnost i integritet dokumentacije isključiva je odgovornost nadležnih agencija i EMA-e.

2.10.2 Sigurnosne postavke

Nije dozvoljena sigurnosna zaštita na razini dokumentacije ili datoteke. Korištenje jednokratnih sigurnosnih postavki ili zaštita elektroničke dokumentacije zaporkom može predstavljati temelj za odbacivanje podneska.

Zabranjene su sigurnosne postavke za otvaranje datoteka. To uključuje zaporke, sigurnosne certifikate, postavke poslužitelja Adobe Policy Server, itd. Ne smije biti dodatnih sigurnosnih postavki za datoteke (osim u Modulima 3.3, 4.3 i 5.4). Na primjer, u sigurnosnim postavkama u mogućnostima dokumenta (Document Preferences > Security settings) u Adobeovom Acrobatu, sva "ograničenja" trebaju biti "dopuštena".

2.10.3 Zaštita od zloćudnog softvera

Podnositelj zahtjeva odgovoran je provjeriti postoji li u dokumentaciji zloćudni softver (engl. malware) poput virusa. Provjeru treba izvršiti ažuriranim programom za traženje virusa. Nakon primitka u nadležnim agencijama ili EMA-i, izvršit će se slična interna protuvirusna provjera. Otkrivanje virusa temelj je za odbacivanje elektroničke dokumentacije.

2.10.4 Elektronički potpisi

Iako se elektronički potpisi u EU trenutno prihvaćaju kao pravno jednakovrijedni potpisima rukom (Direktiva 1999/93/EZ), većina nadležnih agencija i EMA nemaju sustav za verifikaciju i stoga traže da se autentičnost nekih posebnih dokumenata (zahtjeva, obrazaca prijave), po potrebi, dokaže posebnim potpisanim primjerkom u papirnatom obliku.

2.10.5 Mediji za prijenos

CD-R i DVD-R su danas općeprihvaćeni standardi za medije. Međutim, neka nadležna državna tijela možda primaju eZTD dokumentaciju ili radne dokumente preko Eudralinka, e-pošte ili portala. Ipak, to neće biti moguće ako se traže potpisani zahtjevi i/ili obrasci prijave. Pojednostiti potražite na [internetskoj stranici CMDh-a](#). Ne zaboravite da EMA ne prihvaća Eudralink kao službeni način predaje zahtjeva i zato još uvijek treba poslati CD/DVD.

2.10.6 Postupak slanja elektroničkih informacija

Kompleti elektroničkih medija predaju se istodobno sa svom potrebnom dokumentacijom u papirnatom obliku. Elektroničke medije treba zapakirati na odgovarajući način da se spriječi oštećivanje, a paket obično treba sadržavati zahtjev. Molimo, pojedinih o formatu zahtjeva potražite u [točki 3.2.3](#).

Agencije neće prihvaćati nikakav hardver (prijenosna računala, stolna računala, Zip uređaje, itd.) od podnositelja zahtjeva u vezi s predajom informacija u elektroničkom formatu. Elektroničke informacije ili eZTD trebaju se moći izravno čitati i koristiti na hardveru agencije (npr. CD/DVD čitač) uz pomoć softvera agencije. Medije treba označiti kako je navedeno u točki 2.10.6.

Napomena – politika je EMA-e održavati stolne konfiguracije i IT infrastrukturu u skladu s uobičajenim, uredskim standardima. Za predaju svih eZTD sekvenci obavezno se koriste tvrdi optički mediji (npr. CD, DVD).

Eudralink ili e-pošta (kada se mogu primijeniti)

Prije slanja eZTD sekvence preko Eudralinka potrebno je sažeti cijelu sekvencu u format ZIP. Čitljivost nekih formata ZIP nije široko raširena i zbog toga se može dogoditi da dokumentacija bude odbijena ako agencija ne može pročitati sažeti format. Ako niste sigurni, molimo, provjerite u agenciji hoće li moći čitati format koji se odabrali. Molimo, vodite računa o tome da postoji ograničenje veličine datoteka od 80 MB po datoteci. Sekvence eZTD-a nije moguće dijeliti na više dijelova. Predaja početne dokumentacije preko Eudralinka se ne preporučuje zbog toga što veličina datoteke obično premašuje 80 MB. EMA ne prihvaća podneske preko Eudralinka, osim kada je tako utvrđeno za predaju dodataka.

Ako se koristi Eudralink, važno je da datum isteka roka trajanja bude postavljen na najviše 90 dana zato da se osigura da će državno tijelo primatelj tijekom postupka moći otvoriti primljenu dokumentaciju. Također, svi podaci vezani za dokumentaciju moraju se nalaziti u sažetoj sekvenci; tijelo poruke Eudralinka ne bi trebalo sadržavati nikakve formalne podatke.

Molimo, vodite računa o tome da morate raspakirati ili ekstrahirati datoteku u formatu ZIP i spremi sadržaj u vaš lokalni sustav staza ako želite ponovno dobiti ispravnu strukturu eZTD-a. U protivnom, struktura eZTD-a neće se ispravno prikazati. Ako se koristi Eudralink, neka nadležna državna tijela tražit će dodatni primjerak na tvrdom mediju; detalje provjerite na internetskim stranicama predmetnog tijela.

Portali

Općenito, ovim se putem mogu predavati samo mali (<100MB) zahtjevi. Podnositelji zahtjeva trebaju provjeriti pojedinih ovog procesa u odnosnim agencijama. Ako se dokumentacija šalje preko portala, proces ne smije rezultirati kvarenjem podataka.

CD/DVD

Kada se šalju CD-i ili DVD-i, ne koriste se datoteke u sažetom obliku.

Podnositelji zahtjeva trebaju predati elektroničke informacije na najmanjem mogućem broju diskova, vodeći računa o veličini dokumentacije.

Ako je pojedina eZTD dokumentacija takve veličine da zauzima nekoliko CD-a, preporučuje se predati DVD. Međutim, ako se mora koristiti CD-R, kada se predaju veliki zahtjevi, zahtjev će neizbježno zauzeti nekoliko CD-a. Kada je to moguće, individualne module treba staviti na jedan CD (npr. ako je to moguće, jedan CD treba sadržavati Modul 1, a Modul 2, ako je prevelik da stane na isti CD, treba ići na drugi CD čak i ako zbog toga ne bude iskorišten cijeli kapacitet CD-a 1 i tako dalje). Ako se, u slučaju većih modula, ne može izbjeći stavljanje istog modula na više CD-a, podmape treba rasporediti po redu, a te podmape ne smiju se dijeliti i moraju se nalaziti na istom CD-u, čak i ako zbog toga neće biti iskorišten cijeli kapacitet CD-a..

Preporučuje se da se dokumentacija izmjena vezano za podjelu posla ili grupiranje preda zajedno na jednom CD/DVD-u. CD/DVD treba sadržavati jasno označene podmape za svaki proizvod koji je uključen u postupak podjele posla ili grupiranja.

Podnositelj zahtjeva odlučuje o tome hoće li predati posebni CD/DVD za svaku novu sekvencu ili će predati nekoliko sekvenci (npr. vezano za nekoliko izmjena) za isti lijek (isti eZTD) na istom CD/DVD-u. To treba jasno naznačiti u pratećem pismu i istaknuti na oznaci diska (vidjeti 2.10.6).

Međutim, ne preporučuje se na CD koji sadrži novu eZTD sekvencu uključiti sekvence koje su već ranije predane istoj agenciji.

Općenito, preporučuje se da se predaja vrši samo jednom u jednom formatu. Ako se koristi dodatna vrsta prijenosa (na primjer, sekvenca se predaje preko Eudralinka nakon čega se predaje još jedan primjerak iste sekvence na CD-u), tada to treba obrazložiti u napomeni ili pratećem pismu u papirnatom obliku tako da agencija primateljica može lako prepoznati da se radi o ponovnoj predaji dokumentacije.

2.10.7 Označavanje medija

Svaki CD ili DVD koji se predaje s eZTD-om treba sadržavati sljedeće podatke u oznaci koja mora biti jasno istaknuta i otisnuta na mediju:

- Format: eZTD
- Podnositelj zahtjeva
- Naziv lijeka
- Djelatna tvar (INN)
- Brojevi postupka/zahtjeva (ako postoji)
- Sekvenca(e)
 - Ako nije moguće navesti sve dokumentacije na samoj oznaci CD/DVD-a zbog toga što ih ima previše, zahtjev treba sadržavati zaseban popis sekvenci.
- Broj komada medija u kompletu i oznaka mjesta pojedinačnog CD-a/DVD-a u tom kompletu (npr. 1(5), 2(5), itd.)
- Vrsta zahtjeva za svaku ne-eZTD dokumentaciju koja se nalazi na CD/DVD-u (npr. odobrenje, izmjena tipa II)

Navedeno mora biti u skladu s podacima iz zahtjeva i omotnice eZTD-a.

2.11 Traženi broj medija

Molimo, pojedini o broju primjeraka medija potrebnih za arhiviranje i ocjenjivanje potražite na [internetskoj stranici CMDh-a i pitanju broj 23 u Pitanjima i odgovorima, Humani lijekovi/Prije izdavanja odobrenja](#). Mnoga nadležna državna tijela uništavaju diskove nakon prebacivanja podataka u svoje sustave. Ako neko nadležno državno tijelo zahtijeva arhiviranje diska, možda će postaviti dodatne zahtjeve. Napomena: Važeći standard za prženje CD/DVD-a je UDF (Universal Disk Format), koji je zamijenio nekadašnji ISO standard 9660.

2.12 Konsolidirani tehnički zahtjevi

Konsolidirana (engl. *baseline*) dokumentacija je sabrana dokumentacija trenutnog statusa dosjea, tj. ponovno predana dokumentacija trenutno važećih dokumenata koji su već predani agenciji, ali u nekom drugom formatu. Podnositelj zahtjeva može definirati poglavlja koja sačinjavaju konsolidiranu dokumentaciju, ali treba izbjeći izostavljanja koja predani sadržaj mogu učiniti obmanjujućim. Konsolidirana dokumentacija obično će se sastojati od dokumenata Modula 3 koji se često mijenjaju tijekom životnog ciklusa lijeka.

Snažno se preporučuje, ali nije obavezno, korištenje konsolidirane dokumentacije kao početne točke za eZTD prilikom prelaska s papirnatog oblika ili formata ne-eZTD i reformatiranje u što većoj mjeri. Bolje je uključiti izvorne tekstualne dokumente, ali će u takvim slučajevima biti prihvatljivije i kvalitetno skenirane slike, najbolje s optičkim prepoznavanjem znakova (OCR) radi lakšeg pretraživanja teksta.

U zahtjevu „konsolidirane eZTD sekvence“ treba jasno istaknuti da nije mijenjan sadržaj aktualnog dosjea, nego samo format dosjea, i zato nadležna agencija ne mora ocjenjivati valjanost konsolidirane dokumentacije (to se ne odnosi na tehničku valjanost eZTD-a). Zbog toga u konsolidiranoj dokumentaciji nisu potrebne hiperveze između dokumenata.

2.12.1 Konsolidirana dokumentacija koja počinje kao sekvenca 0000

Konsolidirana dokumentacija obično se predaje kao sekvenca 0000, ali se u nekim opravdanim situacijama može predati u kasnijoj fazi (vidjeti točku 2.12.2). Konsolidirana dokumentacija mora uvijek biti u obliku zasebnog podneska i nikada ne bi trebala sadržavati nove zahtjeve. Prvu novu regulatornu aktivnost, npr. iduću izmjenu, u formatu eZTD treba predati kao sekvencu 0001, vidjeti tablicu ispod.

Tablica 4: Primjer započinjanja eZTD-a konsolidiranom sekvencom

| Broj sekvence | Opis dokumentacije | Vrsta dokumentacije | Povezana sekvenca |
|---------------|---------------------------------------|---------------------|-------------------|
| 0000 | Konsolidirana za Modul 3 | reformat | Nema |
| 0001 | Izmjena za novu indikaciju za KOBP | var-type2 | Nema |
| 0002 | Odgovor na pitanja | supplemental-info | 0001 |
| 0003 | Izmjena roka valjanosti | var-type1b | Nema |
| 0004 | Proširenje zahtjeva za tabletu od 8mg | extension | Nema |

2.12.2 Konsolidirana dokumentacija koja počinje kasnije tijekom životnog ciklusa

Konsolidiranu dokumentaciju također možete predati kasnije tijekom životnog ciklusa. Ako su dokumenti već predani u sklopu prethodno predane dokumentacije u poglavljima koje sada pokriva konsolidirana dokumentacija, nije ih potrebno ponovo predavati. Umjesto toga, preostala nepotpuna poglavlja treba popuniti sadržajem ranijeg dosjea (papirnati oblik ili ne-eZTD) koji se sada po prvi put predaje u formatu eZTD.

Možda će korištenje više sekvenci za predaju konsolidirane dokumentacije biti opravdano, npr. jedna sekvenca za konsolidiranu dokumentaciju za Module 4 i 5 nakon čega kasnije slijedi jedna sekvenca za konsolidiranu dokumentaciju za Modul 3. U svakom slučaju treba koristiti vrstu dokumentacije „reformat“ (vrstu ‘supplemental-info’ ne bi trebalo koristiti za drugi podnesak tipa „reformat“). U nijednom slučaju ne bi trebalo koristiti povezanu sekvencu. Primjer se nalazi ispod.

Tablica 5: Primjer započinjanja eZTD-a sekvencom regulatorne aktivnosti

| Broj sekvence | Opis dokumentacije | Vrsta dokumentacije | Povezana sekvenca |
|---------------|---------------------------------------|---------------------|-------------------|
| 0000 | Izmjena u vezi Modula 4 & 5 | var-type2 | Nema |
| 0001 | Izmjena za novu indikaciju za KOBP | var-type2 | Nema |
| 0002 | Odgovor na pitanja | supplemental-info | 0000 |
| 0003 | Konsolidiran Modul 3 | reformat | Nema |
| 0004 | Proširenje zahtjeva za tabletu od 8mg | extension | Nema |

U slučajevima kada nacionalno odobreni lijek u više zemalja EU postaje lijek koji se odobrava u postupku međusobnog priznavanja putem upućivanja, vrlo je vjerojatno da su nacionalno predani eZTD dosjei neusklađeni i zato se neće moći koristiti za nastavak dosjea u postupku međusobnog priznavanja. Možda će biti potrebno iznova započeti dosje, od sekvence 0000, i to u skladu sa smjernicom CMDh-a. U takvim slučajevima, možda će biti opravdano predati konsolidiranu dokumentaciju zato da se svim predmetnim državama članicama pruži pristup prethodno podnesenoj dokumentaciji. Pojednostiti o tome kako prenijeti postojeći životni ciklus eZTD-a iz jednog postupka u drugi (npr. na kraju Članka 30) potražite u točki 2.12.3.

Za eZTD dosjee izrađene starim alatima i/ili prema tehničkim kriterijima koji su danas zastarjeli, može se predati konsolidirana dokumentacija zato da se dosje „očisti“ od svih tehničkih problema koji mogu uzrokovati poteškoće. Međutim, podnositelj zahtjeva treba najprije provjeriti postoje li drugi načini da se ovi tehnički problemi riješe tako da se konsolidirana dokumentacija ne izrađuje ako to nije apsolutno nužno.

Podnositelji zahtjeva mogu koristiti konsolidirani tehnički zahtjev i za prelazak s jedne eZTD sekvence po dozi na jednu eZTD sekvencu koja obuhvaća više doza (vidjeti 2.12.3). Kod takvog prelaska, treba razmotriti mane i prednosti različitih pristupa strukturi dosjea, kako je opisano u Tablici 1, Dodatak 3. Promjenu pristupa obično treba dozvoliti samo jednom u životnom ciklusu i mora je odobriti relevantno nadležno tijelo.

Ako se konsolidirana dokumentacija predaje kasnije u životnom ciklusu, mora se voditi računa o tome da konsolidirane dokumentacije ponovno započinju upravljanje životnim ciklusom za sve prethodno predane eZTD

Smjernica za industriju o predaji propisanih informacija u elektroničkom obliku: eZTD

I inačica: 2.0, kolovoz 2011.

sekvence i stoga ih treba izrađivati samo kada je to stvarno potrebno. O tome obično treba unaprijed razgovarati s predmetnom agencijom. Ispod (2.12.3) su neki primjeri mogućih situacija kada je predaja takve konsolidirane dokumentacije opravdana.

2.12.3 Ponovno konsolidiranje prekinutog životnog ciklusa eZTD-a

Jedno od načela eZTD-a glasi da je upotrebom svojstava radnji moguće upravljati životnim ciklusom lijeka i generirati prikaz „važećeg dosjea“.

Međutim, u nekim slučajevima, životni ciklus može biti prekinut na strani podnositelja zahtjeva.

Ova situacija može nastati u slučajevima poput sljedećih:

- odobrenje za stavljanje u promet prenosi se na drugog nositelja odobrenja koji ne može uvesti nijednu postojeću eZTD sekvencu u svoj alat za izradu
- podnositelj zahtjeva prelazi na novi alat za objavljivanje i ne može uvesti svoje predane sekvence
- podnositelj zahtjeva radi sa životnim ciklusom u kojem su prethodno predane sekvence u stvari neispravne, a agencija primateljica nije ih testirala u vrijeme primitka

Kod svih tih situacija problem je u tome što podnositelj zahtjeva ne može nastaviti postojeći životni ciklus lijeka. Sva naknadna dokumentacija (sekvencu) za lijek, kod koje je prethodno predani sadržaj izmijenjen i na to treba ukazati (uz pomoć svojstava radnji „zamijeni“, „dodaj“ ili „izbriši“), ne može se izraditi u alatu ili, ako se izradi, bit će neispravna zbog toga što nije moguće napraviti poveznicu natrag na izvorno predanu dokumentaciju jer se ona više ne nalazi u alatu za izradu eZTD-a.

U ova prva tri primjera, najbolje je uvesti prethodno predane sekvence u novi alat i tako će se životni ciklus proizvoda nastaviti. Međutim, to možda neće biti moguće zbog tehničkih problema kod unosa prethodnih sekvenci u drugi alat ili, posebno, kada su prethodne sekvence bile neispravne.

Također, u iznimnim slučajevima, možda će arhiviranje trenutnog životnog ciklusa i njegovo ponovno započinjanje biti korisno, kako za podnositelja, tako i za agenciju. Na primjer:

- podnositelj zahtjeva u prošlosti je odlučio predati više eZTD zahtjeva nego što važeće smjernice zahtijevaju, na primjer, jednu za svaku dozu lijeka
- podnositelj zahtjeva koristio je usporedni nacionalni model u međusobnom priznavanju ili decentraliziranom postupku i mora se prebaciti na obuhvatni model
- na kraju postupka iz Članka 30, podnositelj zahtjeva se prebacuje s nacionalnog eZTD-a u jednoj ili više država članica na obuhvatni eZTD za novi postupak međusobnog priznavanja

Kako bi se osiguralo pravilno održavanje životnog ciklusa lijeka u budućnosti, predlaže se da se u tim iznimnim okolnostima, i uz prethodnu pisanu suglasnost agencije primateljice (nacionalni postupci), referentne države članice (međusobno priznavanje ili decentralizirani postupci) ili EMA-e (centralizirani postupci), podnositeljima zahtjeva dozvoli ponovna predaja trenutno registriranog dosjea kao konsolidirane dokumentacije koja se sastoji od svih valjanih dokumenata kako se vidi u „trenutnom pogledu“, pri čemu postojeće sekvence ostaju na svojim mjestima, ali se sadržaj ustvari ponovo predaje u novom eZTD zahtjevu.

U pratećem pismu, podnositelj zahtjeva navodi pojedinosti o razlozima prekida životnog ciklusa i ističe da se nova eZTD sekvencu predaje u svrhu ponovnog započinjanja životnog ciklusa.

- Vrsta dokumentacije bit će “reformat”.
- Sva svojstva radnji listova bit će “new”.
- Broj sekvence podneska neće se nastavljati na prethodni nego se obično postavlja na 0000 jer bi nastavljanje postojećeg brojanog označivanja moglo rezultirati složenim problemima u životnom ciklusu.

Međutim, ako postoji valjani eZTD životni ciklus koji se može ponovo upotrijebiti, podnositelj treba razmotriti tu mogućnost – na primjer, ako prelazi s usporednog nacionalnog na obuhvatni model u međusobnom priznavanju ili decentraliziranom postupku, a neka nacionalna država ima određen broj valjanih sekvenci, one se mogu predati preostalim zemljama i koristiti kao osnova za obuhvatni eZTD.

Također, prilikom združivanja nekoliko eZTD-a formiranih po dozi ili obliku lijeka u jedan kombinirani eZTD za taj lijek, obično je moguće zadržati životni ciklus jedne od jačina i dopuniti ga dokumentima koji nedostaju iz trenutnog pogleda koji prikazuje druge jačine kako bi se dobio cjeloviti važeći dosje. Svaku ponovnu upotrebu postojećih sekvenci ili izmjenu brojčanih oznaka sekvenci treba dogovoriti s relevantnim nadležnim tijelima.

Kada je riječ o agenciji, prethodno predane sekvence moraju se tretirati kao povijesne, "history", a državno tijelo morat će postaviti neki drugi identifikator za novi skup sekvenci po kojem će se on razlikovati od prethodnog ciklusa. Životni ciklus počinje iznova, od nule, od trenutka predaje konsolidirane dokumentacije.

U postupku međusobnog priznavanja, nije potrebno spominjati prethodne (arhivirane) sekvence u tablici slijeda pa nova tablica slijeda treba navesti samo ponovno uspostavljeni životni ciklus.

Scenarij 1

Podnositelj zahtjeva X predao je sekvence:

0000 Početni zahtjev

0001 Ažuriranje validacije

0002 Dan xx odgovor

0003 Dan yy odgovor

0004 Izmjena 001

** Problem se javlja u nastavku životnog ciklusa, **vidjeti primjere ispod**

0005 → 0000 – Idući podnesak dokumentacije

0005 nije predan. Umjesto toga, 0000 – 0004 se arhiviraju, a novi eZTD započinje od 0000.

Primjeri za ovaj scenarij:

** Nositelj odobrenja se mijenja, novi nositelj ne može uvesti prethodne sekvence 0000-0004 u alat.

** Podnositelj mijenja svoj alat za izradu eZTD-a, novi alat ne uvozi prethodne sekvence

** Prethodne sekvence 0000-0004 bile su tehnički neispravne prema specifikaciji u to vrijeme, ali ih je agencija prihvatila jer provjera eZTD-a nije još bila uspostavljena

** Sekvence 0000-0004 su bile „ne međusobne“ (usporedne nacionalne) – možda ih nisu sve zemlje iz postupka primile s istim brojem sekvence

Scenarij 2

Podnositelj zahtjeva X predao je sekvence:

0000 Početni zahtjev

0001 Ažuriranje validacije

0002 Dan xx odgovor

0003 Dan yy odgovor

0004 Izmjena 001

** Problem se javlja u nastavku životnog ciklusa, **primjeri ispod**

0005 = Idući podnesak dokumentacije

Zadržavaju se originalne sekvence, ali „novi“ eZTD životni ciklus započinje od 0005 kada više zemalja prima životni ciklus.

Primjeri ovog scenarija:

** Sekvence 0000-0004 su bile „ne međusobne“ (usporedne nacionalne) – sve zemlje u postupku primile su sve sekvence kao pojedinačne nacionalne sekvence s istim brojem sekvence

** Ranije sekvence 0000-0004 odnosile su se samo na jednu jačinu ili farmaceutski oblik, ali će novi životni ciklus obuhvatiti više jačina ili oblika. Vodite računa o tome da nije potrebno mijenjati meta-podatke iz prethodno predanih sekvenci, moguće je uključiti dodatne jačine ili farmaceutske oblike u sljedeće sekvence.

** Ranije sekvence 0000-0004 su korištene u nacionalnom postupku prije postupka iz Članka 30, ali se mogu prenamijeniti za novi postupak međusobnog priznavanja

3. POSEBNE INFORMACIJE O MODULIMA

3.1 Općenite informacije

Za organiziranje datoteka za svaki modul u dokumentaciji koja se predaje treba koristiti sljedeće mape: *m1*, *m2*, *m3*, *m4*, i *m5* u skladu s načelima za ZTD iz [Obavijesti za podnositelje zahtjeva, Svezak 2B](#). Postoji i mapa *util* koja služi za organiziranje tehničkih datoteka eZTD-a u podnesku. Ako modul nije prikladan za predmetnu dokumentaciju, treba ga izostaviti. Nije potrebno uključivati prazne podmape.

Svaki dokument treba biti u obliku zasebne PDF datoteke, osim onih za koje se izričito traži neki drugi format.

Jedan eZTD zahtjev može obuhvatiti više ljekovitih tvari (npr. u slučaju lijekova koji su fiksne kombinacije), više mjesta proizvodnje, više lijekova na bazi jednog novoizumljenog naziva (različiti farmaceutski oblici ili doze). Potrebno je pomno planirati i osigurati mogućnost proširivanja dosjea kroz naknadu predaju sekvenci, kako se asortiman proizvoda bude proširivao ili smanjivao. Molimo, dodatne detalje potražite u Dodatku 3.

Dopuštanje unakrsnih referenci na dokumente, poglavlja ili module u drugim eZTD zahtjevima trenutno je izvan opsega važećih specifikacija za eZTD.

3.2 Omotnica eZTD-a za Modul 1, administrativni podaci i mapa obavijesti o lijeku

3.2.1 Općenita razmatranja

U slučaju posebnih datoteka ili mapa specifičnih za određenu zemlju, ime datoteke i mape treba sadržavati šifru zemlje kao razlikovnu oznaku.

Dokumenti Modula 1 tipa „nije primjenjivo“ - “Not Applicable (N/A)” – ne uključuju se u eZTD. Međutim, kada je potrebno opravdanje za izostanak nekog dokumenta u Modulu 1, takvo opravdanje treba dati u odgovarajućem poglavlju u strukturi eZTD-a. U svakom slučaju, svi naslovi poglavlja uvijek se moraju nalaziti u osnovici Modula 1 eZTD-a, kako je prikazano u stilskim listama, čak i ako ta poglavlja nisu popunjena.

3.2.2 Izrada i upravljanje podacima omotnice

Za opis eZTD sekvence koristi se eZTD omotnica:

| | |
|-----------------------------|---|
| Zemlja | U centraliziranom postupku, potrebna je samo jedna omotnica koja treba sadržavati unos „emea“. Za međusobno priznavanje ili decentralizirani postupak, svaka zemlja u postupku mora imati zasebni unos u omotnici. Kao identifikator zemlje u omotnici ne smije se koristiti oznaka „zajednički“ - „common“. |
| Vrsta dokumentacije | Ova vrijednost predstavlja vrstu materijala koja se šalje agenciji. Dodatne pojedinosti u pogledu izborne liste potražite u specifikaciji za m1. |
| Oblik dokumentacije | Ovaj element sadrži vrijednost samo ako se radi o izmjeni ili regulatornoj aktivnosti proširenja linije i mora biti uključen u svakoj sekvenci te aktivnosti. Vrijednost može biti postavljena kao „jedna“ – „single“, „grupiranje“ – „grouping“ ili „podjela posla“ - „worksharing“. |
| Broj | U slučaju dokumentacije za podjelu posla i grupirane izmjene Tipa 1A koje utječu na više odobrenja za stavljanje u promet, mora se navesti broj podneska visokog stupnja. Ako broj nije još poznat, može se staviti vrijednost „predaje se kasnije“ - „to be advised“. |
| Broj za praćenje | Bilo koja vrijednost koju agencija ili podnositelj koriste za praćenje slijeda u predaji dokumentacije, u bilo kojem postupku, u vezi s određenim lijekom, npr. EMEA/H/C/000123/II/14 za podnesak u CP-u i DE/H/0126/001/MR za podnesak u MRP-u. Dodatne primjere potražite u specifikaciji za m1. |
| Podnositelj zahtjeva | Unos za podnositelja, „applicant“, treba biti ujednačen za sve eZTD-e jednog podnositelja zahtjeva (pravni subjekt) zbog toga što definiraju mjesto na koje se eZTD-i pohranjuju u internim sustavima. Za ispravnu alokaciju eZTD-a također je važno tijekom vremena održavati ujednačeni način pisanja (pravopisni oblik). |

| | |
|----------------------------|--|
| Šifra agencije | U slučaju postupaka "podjele posla", treba koristiti samo naziv podnositelja zahtjeva odabranog za dokumentaciju vezanu za podjelu posla. |
| Vrsta dokumentacije | Ne treba dodatno pojašnjenje, iz izborne lista u najnovijim specifikacijama za EU m1 eZTD. Vodite računa o tome da naziv zemlje i agencije budu dosljedni. |
| Vrsta postupka | Iz izborne liste, dodatne pojedinosti potražite u specifikaciji za m1. |
| Novoizumljeni-naziv | Iz izborne liste, dodatne pojedinosti potražite u specifikaciji za m1. |
| INN | Novoizumljeni naziv za lijek na koji se zahtjev odnosi. Ako eZTD obuhvaća više jačina ili farmaceutskih oblika, ovaj unos ne mora opisati cijelo ime, dostajat će jednostavan unos, na primjer „Wonderdrug“. |
| Sekvenca | Međunarodni nezaštićeni naziv ljekovite tvari. |
| Povezana-sekvenca | Ovdje navedeni broj sekvence mora odgovarati broju sekvence u strukturi mapa, na oznaci CD-a i u zahtjevu. |
| Dokumentacija-opis | Opis i primjer načina korištenja unosa za povezanu sekvencu, „related sequence“, potražite u točki 2.9.4 i specifikacijama EU za m1. |
| | Ovaj element služi za opis ove konkretne eZTD sekvence. |

3.2.3 Modul 1.0 sa zahtjevom i tablicom slijeda

3.2.3.1 Zahtjev

Zahtjev se uvijek predaje sa svojstvom radnje dokumenta „novo“, tj. „new“. S obzirom na to da će alati za prikaz eZTD-a prikazati sve „nove“ listovne elemente u trenutnom ili kumulativnom pogledu, preporučuje se da se u naslov lista uključi dodatni opisni tekst koji će pomoći u identifikaciji pojedinih zahtjeva. To će pomoći u identifikaciji svakog lista zahtjeva i dokumentacije u kojoj se nalazi, umjesto da zahtjevi u svakoj sekvenci imaju isto ime. Neki mogući primjeri naslova listova su:

Cover Letter for Sequence 0000
 Cover Letter for Germany for Sequence 0000
 Cover Letter for France for Type II Variation 028 (0042)

Molimo, informacije u pogledu potpisanih primjeraka zahtjeva u papirnatom obliku i obrascu prijave za svaku agenciju potražite na [internetskoj stranici CMDh-a](#).

Za centralizirani postupak postoji obrazac za predaju informacija koji je objavljen na EMA internetskoj stranici pod smjernicama za dobivanje odobrenja, [Authorisation Guidance](#).

3.2.3.2 Tablica za praćenje

Tablica za praćenje mora uvijek biti uključena kao dodatak uz zahtjev u postupku međusobnog priznavanja i u decentraliziranom postupku. To se također snažno preporučuje za centralizirane i nacionalne postupke. Datoteku treba nazvati „CC-cover-tracking.pdf“ ili „CC-cover-tracking.xml“ i staviti u /XXXX/m1/eu/10-cover/CC. (npr. emea-cover-tracking.pdf za CP, common-cover-tracking.pdf u za UP/DP, ili be-cover-tracking.pdf u NP-u.)

3.2.4 Obrasci prijave

Obrazac prijave uvijek se predaje sa svojstvom radnje dokumenta „novo“ - „new“ (kao kod zahtjeva, vidjeti gore), osim ako u obrascu nije napravljena greška pa se predaje ažurirani obrazac prijave, a u tom slučaju svojstvo radnje treba biti „zamijeni“, „replace“.

Dokumente koji ne stanu u poglavlja M2-5 ili Odgovore na pitanja (npr. obrazloženja promjena, dodatni administrativni podaci) treba staviti iza obrazaca zahtjeva kao zasebne dokumente.

Većina nadležnih agencija zahtijeva da se obrazac prijave preda u obliku potpisanog originala u papirnatom obliku zajedno s eZTD dokumentacijom. Neke agencije, s druge strane, traže da podnositelji zahtjeva izrade internetski obrazac prijave na njihovim portalima što im pomaže u internom postupku obrade predmeta uz pomoć relacijskih baza podataka. Dodatne pojedinosti o posebnim zahtjevima potražite na [internetskoj stranici CMDh-a](#) ili na internetskim stranicama nadležnih agencija.

3.2.5 Podaci o lijeku

Podaci o lijeku predaju se u obliku PDF datoteka, ali neka nadležna državna tijela također traže i datoteku u formatu RTF ili Word radi jednostavnijeg postupka ocjene. Te dodatne datoteke treba predati u posebnoj mapi XXXX-workingdocuments na istom CD-u / DVD-u. Pojediniosti možete pronaći u točki 2.9.9.

Nije potrebno predavati inačicu s evidentiranim promjenama u formatu PDF ako je predana u obliku Wordovog dokumenta u mapi s radnim dokumentima.

Nacionalni prijevodi u MRP-u ili DP-u i CP-u trebaju biti izvan eZTD-a (vidjeti u [Vodič CMDh-a dobre prakse za e-ZTD u MRP-u/DP-u](#)). To vrijedi i za izmjene Tipa IA ili IB, kada prvi podnesak mora uključivati prijevod podataka o lijeku. U takvim slučajevima, prijevode treba predati u posebnoj mapi za radne dokumente, samo u formatu MS Word.

Treba napomenuti da je u CP-u ipak potrebna eZTD sekvenca za dokumente odluke komisije; vidjeti 4.1.

3.2.6 Upotreba poglavlja dokumenata odgovora

Predaja elektroničkih informacija kao odgovor na popis pitanja agencija i EMA-e treba poštivati ista osnovna načela koja vrijede za prvi podnesak dokumentacije. Predaje se pisani odgovor u skladu sa strukturom mapa i datoteka odgovora kako preporučuje EU. Molimo vodite računa o tome da svi dokumenti vezani za podatke budu u skladu sa strukturom ZTD-a, pogledajte [EU Implementaciju ZTD-a](#), i koristite svojstva radnji „novo“ - “new”, „zamijeni“ - “replace”, „dodaj“ - “append” (ne preporučuje se) ili „izbriši“ - “delete” prema potrebi.

Radi jednostavnijeg upravljanja odgovorima tijekom životnog ciklusa eZTD-a, odgovori vezani za određenu regulatornu aktivnosti trebaju biti grupirani pod proširenjem čvora u datoteci eu-regional.xml. Naziv proširenja čvora mora identificirati regulatornu aktivnost (npr. Odgovori na pitanja za Početni zahtjev, Odgovori na pitanja za Izmjenu Tipa II 028, itd.). Preporučuje se kao prvi list u ovom poglavlju predati primjerak popisa svih pitanja koja ste primili od agencija.

Preporučuje se da se odgovori rasporede u zasebne datoteke za svako veće poglavlje dokumentacije (npr. Kakvoća, Neklinički i Klinički). Treba koristiti nazive listova za identifikaciju posebnih skupova odgovora (npr. Odgovori na važnije prigovore - Kakvoća). Ako se u jednoj datoteci daje više odgovora, treba koristiti knjižne oznake u PDF datoteci da se omogući jasna identifikacija svakog odgovora. Odgovor na svako pitanje može se predati u obliku zasebne datoteke, ali u tom slučaju moraju se koristiti proširenja čvora i naslovi listova za grupiranje i identifikaciju odgovora pod proširenjem čvora najviše razine.

U međusobnom priznavanju ili decentraliziranom postupku, sve datoteke dokumenata s odgovorima trebaju biti smještene u mapu m1/eu/responses/common, bez obzira na to koja je država članica postavila pitanje.

3.2.7 Upotreba poglavlja dodatnih podataka

Poglavlje „Dodatni podaci“ – „Additional Data“ treba koristiti samo za nacionalno tražene informacije u nacionalnim i decentraliziranim postupcima te postupku međusobnog priznavanja.

Također, ovo se poglavlje može koristiti za sve postupke kada se u dogovorenom prijelaznom razdoblju koristi stara inačica DTD-a, i to kao podrška za uključivanje novodefiniranog poglavlja „Obavijest podnositeljima“ - „Notice to Applicants“ (pogledajte smjernice za prelazak objavljene uz ažuriranja specifikacija).

3.3 Mapa pregleda i sažetaka Modula 2

3.3.1 Općenita razmatranja

Svaki dokument treba predati kao zasebni PDF.

3.3.2 Struktura dokumenata Modula 2

Dokumente u Modulu 2 obično treba predati sa svojstvom radnje dokumenta „novi“ - „new“ - jer će to pomoći da se jasno utvrdi što će se procjenjivati u svakoj predanoj dokumentaciji. Kako će alati za prikaz eZTD-a prikazati sve „nove“ listovne elemente u trenutnom ili kumulativnom pogledu, preporučuje se da u naslov lista stavite dodatni opisni tekst koji će pomoći identificirati dokumente vezane za svaku predanu dokumentaciju.

Smjernica za industriju o predaji propisanih informacija u elektroničkom obliku: eZTD
Inačica: 2.0, kolovoz 2011.

Nove informacije u Modulu 2 također se mogu integrirati u prijašnji dokument, a zatim se taj prijašnji dokument može zamijeniti uz pomoć svojstva radnje „zamijeni“ - “replace”.

Za obrazloženje izostanka podataka u Modulu 3-5 koriste se sažeci umjesto datoteka rezervacije mjesta, poznate kao placeholders, u kojima se navodi da nisu predani nikakvi podaci - “No data submitted” ili N/A.

U modulu 2.3 može se predati jedna datoteku (qos-var.pdf) ili odvojene datoteke po poglavlju sažetka kakvoće pod nazivom: introduction-var.pdf, drug-substance-var.pdf, drug-product-var.pdf, appendices-var.pdf i regional-information-var.pdf.

Kada je riječ o dokumentacijama koje obuhvaćaju više indikacija, pogledajte točku [3.6.1](#).

3.4 Mapa o kakvoći Modula 3

3.4.1 Djelatna tvar u modulu 32S

Ako lijek sadrži više djelatnih tvari, tada se dokumentaciju za svaku tvar predaje u posebnom poglavlju *m32s*. Ako se djelatna tvar proizvodi na više lokacija ili je proizvodi više tvrtki proizvođača, dokumentacija se može predati u više poglavlja *m32s*. Međutim, možda će biti moguće napisati dokumentaciju koja obuhvaća više proizvođača u jednom poglavlju ZTD-a – podnositelj zahtjeva bira način pružanja informacija. Dodatne detalje potražite u [Dodatku 3](#).

3.4.2 Gotov lijek u modulu 32P

Svaki farmaceutski oblik obuhvaćen eZTD zahtjevom treba opisati u posebnom poglavlju *m32p*. Ako neki zahtjev opisuje više doza nekog farmaceutskog oblika, tada se dokumentacija koja obuhvaća sve doze može predati u jednom poglavlju *m32p*, ili se pak svaka doza može obuhvatiti posebnim dokumentom u više posebnih poglavlja ZTD-a po različitim dozama. Dodatne detalje potražite u [Dodatku 3](#).

3.5 Mapa izvješća o nekliničkim ispitivanjima u Modulu 4

3.5.1 Uputa o postupanju s granularnim izvješćima o ispitivanjima

Dokumentacija izrađena u formatu eZTD za korištenje u američkoj Agenciji za hranu i lijekove (FDA) može sadržavati više granularnih izvješća o rezultatima ispitivanja uz datoteke za označivanje ispitivanja. Nije potrebno reorganizirati izvješća u svrhu predaje EMA-i ili nadležnim agencijama. Daljnje informacije potražite u točki [3.6.2](#) ispod.

3.6 Mapa izvješća o kliničkim ispitivanjima u Modulu 5

3.6.1 Upravljanje i postupanje s više indikacija

Kada zahtjev uključuje više terapijskih indikacija, izvješća se organiziraju u posebnom Poglavlju *m535* za svaku indikaciju. U takvim slučajevima, ako je kliničko ispitivanje učinkovitosti relevantno samo za jednu od indikacija obuhvaćenih zahtjevom, ono se stavlja u prikladno poglavlje u *m5* (npr. *m5/53-clin-stud-rep/535-rep-effic-safety-stud/anxiety/5351-stud-rep-contr*). Ako je kliničko ispitivanje učinkovitosti relevantno za više indikacija, izvješće se stavlja u najprikladnije poglavlje u *m535* i prema potrebi navodi u referenci u jednakovrijednom poglavlju pod različitom indikacijom. U Modulu 2, za svaku indikaciju treba predati posebni „Sažetak o kliničkoj djelotvornosti“ (“Summary of Clinical Efficacy”), premda blisko vezane indikacije mogu biti u jednom dokumentu.

Bez obzira na odabrani način, važno je procjenitelju dati jasne pisane upute u slučajevima kada se prateći dokumenti o podacima ili izvješćima o ispitivanjima odnose na više od jedne indikacije.

3.6.2 Upravljanje i postupanje s granularnim izvješćima o kliničkim ispitivanjima

Pitanja i odgovori ICH br. 22 preporučuju izvješća o kliničkim ispitivanjima s razinom granularnosti E3. U Europi, za grupiranje pojedinačnih datoteka koriste se proširenja čvora. Nije potrebno koristiti STF-ove (datoteke za označivanje ispitivanja) iz podnesaka u Sjedinjenim Državama; ipak, budu li uključeni, neće biti

Smjernica za industriju o predaji propisanih informacija u elektroničkom obliku: eZTD

Inačica: 2.0, kolovoz 2011.

odbijeni. Ako se američki zahtjev za izdavanjem odobrenja poznat kao NDA prenamijeni u svrhu predaje dokumentacije u EU, sadržaj vezan za ispitivanja (izvješće o ispitivanju i svi relevantni dodaci) treba staviti pod proširenje čvora. Najbolje je ukloniti samu datoteku STD xml i sav sadržaj koji se u Europi obično ne predaje (npr. podatkovne skupove ili datasets). Radi ujednačenosti izgleda životnog ciklusa eZTD-a i sadržaja (index.xml), podnositeljima zahtjeva savjetuje se da za izvješća o kliničkim ispitivanjima koriste proširenja čvora, bez obzira na granularnost sadržaja (tj. u proširenjima čvora trebaju biti prisutna čak i izvješća koja se sastoje samo od jednog dokumenta). Također vidjeti točku 2.9.7 Proširenja čvora.

3.6.3 Predaja obrazaca test-liste i podataka o pacijentima

Ako se obrasci test-lista (engl. Case Record/Report Form, CRF) i individualna izvješća predaju u *m537* (kao dodaci uz 16.3 i 16.4 u smjernicama ICH za izvješća o kliničkim ispitivanjima E 3), treba ih poredati po istom redosljedu kao i izvješća o kliničkim ispitivanjima iz *m535* i treba ih indeksirati po ispitivanjima. Molimo, vodite računa o tome da knjižne oznake neće biti potrebne jer neće biti dodatne interne strukture.

3.6.4 Predaja sinopsisa ispitivanja

Prihvatljivo je staviti primjerke sinopsisa za svako ispitivanje u Poglavlje 2.7.6 ili pak osigurati hiperveze na sinopsise koji se nalaze u Modulu 5, a tada poglavlje 2.7.6 ne mora uključivati primjerke sinopsisa. U svakom slučaju, treba predati Popis kliničkih ispitivanja koji sadrži hiperveze na prvu stranicu svakog sinopsisa.

3.6.5 Lista ključnih podataka pravne osobe

Ako pravne osobe predaju svoje Liste ključnih podataka pravne osobe (engl. CCDS), preporučuje se da se ih stave u Poglavlje 5.3.6, Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet.

4. POJEDINOSTI O RAZLIČITIM VRSTAMA ZAHTJEVA

4.1 Početni zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet

Početni zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet preporučeni je početak životnog ciklusa eZTD-a. Obično se predaje kao sekvenca 0000. Ako se počinje nekim drugim brojem, to treba obrazložiti u zahtjevu. Svi uključeni dokumenti trebaju imati svojstvo radnje „Novo“, „New“, i trebaju biti smješteni u relevantna poglavlja u skladu s različitim specifikacijama za eZTD.

Vrsta podneska treba biti „initial-maa“.

Za dokumente odgovora na pitanja, pogledajte [točku 3.2.6](#).

Sljedeće ključne točke postupaka predlažu se kao odgovarajuće sekvence koje treba predati tijekom procjene početnog novog zahtjeva, tj. zahtjeva za davanjem prvog odobrenja za stavljanje u promet.

Tablica 6: Početni zahtjev – centralizirani postupak

| Broj dana/ Ključna točka | Sekvenca ključne točke eZTD-a | Napomene |
|---|---|--|
| Rok za predaju | Početna dokumentacija | Prema objavljenim kalendarima rokova za predaju |
| -5 ili kako je traženo prije datuma početka | Odgovor na probleme u validaciji | Prema potrebi |
| 121 | Odgovor na popis pitanja (engl. LoQ) | |
| 181 | Odgovor na popis neriješenih problema (engl. LoOI) | Ako je primjenjivo |
| Odobrenje Komisije + 5 | Odobrenje / Zaključna sekvenca – uključujući konačne prijevode Ažuriranja dosjea koja još nisu predana u eZTD-u, ali ih je u vrijeme davanja mišljenja odobrilo Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP); npr. <ul style="list-style-type: none">• konačni Plan upravljanja rizicima• manja ažuriranja Modula 2 ili 3• konačne informacije o lijeku (Dodatak I, II, IIIA, IIIB i Dodatak A) na svim jezicima | Tj. konačna izmijenjena i dopunjena dokumentacija ako u fazi Stalnog povjerenstva dođe do promjena Osim promjena u fazi Stalnog povjerenstva, dokumentacija predana u sklopu ove eZTD sekvence treba biti jednaka dokumentima koji su predani EMA-i u trenutku davanja mišljenja CHMP-a preko Eudralinka. |

Tablica 7: Izvan eZTD-a preko Eudralinka

| | | |
|---------------------|---|--|
| 211 (mišljenje + 1) | Konačne informacije o lijeku na engleskom | |
| Mišljenje + 5 | Predaja prijevoda | |
| Mišljenje + 25 | Predaja konačnih dogovorenih prijevoda nakon jezične revizije | |

Tablica 8: Početni zahtjev – decentralizirani postupak

| Broj dana/ Ključna točka | Sekvenca ključne točke eZTD-a | Napomene |
|-------------------------------------|--|--|
| - 10 | Početni zahtjev | |
| Početak postupka | Ažuriranje validacije | Prema potrebi |
| 106 | Dan 106 Odgovori na pitanja | |
| 210 | Konačne dogovorene informacije o lijeku na engleskom | Ili na bilo koji dan kada se postupak može zaključiti nakon što se postigne dogovor. |

Detalje potražite u konkretnom [dokumentu smjernice CMDh-a](#) o korištenju eZTD-a u postupku međusobnog priznavanja i decentraliziranom postupku.

4.2 Prijava izmjene

Sve vrste izmjena podnose se u eZTD-u kao nove sekvence.

Dokumente vezane za izmjene treba uključiti u relevantna poglavlja ili ih izbrisati ili pak zamijeniti uz pomoć odgovarajućeg svojstva radnji dokumenta. Kada se dokumenti ne mogu dodijeliti određenim utvrđenim lokacijama ZTD-a, tada ih treba priložiti Obrascu zahtjeva 1.2.

Vrsta dokumentacije treba odražavati vrstu izmjene. ([Vidjeti Pitanja i odgovore za Izmjene u eZTD-u](#))

Usporedne izmjene predaju se kao zasebne sekvence. Problemi se mogu javiti ako neka izmjena nije odobrena, dok je neka kasnija izmjena odobrena. U takvim slučajevima, možete predati novu sekvencu koja sadrži staro poglavlje kroz zamjenu ili brisanje predanih poglavlja ponovno potvrđujući status modula.

Sljedeće ključne točke postupaka predlažu se kao odgovarajuće sekvence koje treba predati tijekom ocjene izmjena. Iako se primjer odnosi na centralizirani postupak, isto načelo može se primijeniti i na druge postupke (osim konačnih prijevoda).

Tablica 9: Izmjene Tipa II

| Broj dana/ Ključna točka | Sekvenca ključne točke eZTD-a | Napomene |
|---|---|---|
| Rok za predaju | Početa dokumentacija | Prema objavljenim kalendarima rokova za predaju, npr. "Početak postupka, nova indikacija" |
| -5 ili kako je traženo prije datuma početka | Odgovor na probleme u poslovnoj validaciji | Prema potrebi |
| Rokovi za predaju RSI-ja | Odgovor na Zahtjev za dodatnim informacijama (engl. RSI) | Ako je primjenjivo |
| Mišljenje + 75 | Odobrenje / Zaključna sekvenca – uključujući završne prijevode, ako je primjenjivo Ažuriranja dosjea koja još nisu predana u eZTD-u, ali ih je u vrijeme davanja mišljenja odobrio CHMP; npr. <ul style="list-style-type: none"> • konačni Plan upravljanja rizicima • manja ažuriranja Modula 2 ili 3 • konačne informacije o lijeku (Dodatak I, II, IIIA IIIB i Dodatak A) na svim jezicima | |

Tablica 10: Izmjene Tipa IA i IB

| Broj dana | Sekvenca ključne točke eZTD-a | Napomene |
|------------------|--------------------------------------|---|
| Rok za predaju | Početak postupka <opis> | npr. "Početak postupka, promjena telefonskog broja" |

Tablica 11: Izvan eZTD-a preko Eudralinka

| | | |
|----------------|---|--|
| Mišljenje + 1 | Konačne informacije o lijeku na engleskom | |
| Mišljenje + 5 | Predaja prijevoda | |
| Mišljenje + 25 | Predaja konačnih dogovorenih prijevoda nakon jezične revizije | |

4.3 Dokumentacija koja obuhvaća više oblika i/ili doza

Jedan eZTD zahtjev može obuhvatiti nekoliko farmaceutskih oblika; zahvaljujući tome, izbjegava se predavanje podataka u nekoliko navrata (npr. izmjene djelatnih tvari). Dokumentaciju koja obuhvaća više oblika i/ili doza možete predati u sklopu postojećeg eZTD dosjea, kao novu sekvencu (kontinuirano brojčano označavanje sekvenci) ili kao novi eZTD zahtjev (sekvenca 0000), ako se preferira zasebno upravljanje životnim ciklusom (nije primjenjivo u centraliziranom postupku, vidjeti ispod).

U **postupku međusobnog priznavanja ili decentraliziranom postupku**, proširena dokumentacija se predaje u sklopu istog postupka, ali s drugim brojem lijeka, pa se stoga preporučuje da se proširenja predaju kao nove sekvence originalnog eZTD dosjea kroz predaju novog Modula 1, ažuriranog Modula 2 i novog ili ažuriranog poglavlja 3.2.P. Ako *m32p* združuje sve prethodne postojeće doze ili farmaceutske oblike, treba predati ažurirano poglavlje i zamijeniti postojeće dokumente prema potrebi. Ako se za dodatnu dozu i/ili oblik predaje zasebni *m32p* kao opis proširenja, tada svi dokumenti trebaju imati svojstvo radnje „novo“, „new“.

Kada je riječ o prijavi **informacija o novim oblicima i/ili dozama**, predaju se samo novi podaci kao nova sekvenca u već predanom eZTD-u. Vrsta dokumentacija treba biti „proširenje“ - „extension“.

Ako se za svaku dozu ili farmaceutski oblik lijeka koristi po jedan zasebni eZTD, potpuni podaci koji se odnose na traženu izmjenu moraju biti uključeni u predani eZTD i zbog toga ocjenitelju treba dati jasne informacije o tome što je novo u usporedbi s ranije predanih podacima, da se izbjegniju nepotrebni postupci ocjene.

U **centraliziranom postupku**, nove doze i/ili oblici se obično obrađuju pod istim brojem postupka kao i originalni, te se i ovdje preporučuje da se proširenje preda kao nova sekvenca u originalnom eZTD zahtjevu, uz novi *m32p* koji opisuje novi farmaceutski oblik.

Kada je riječ o **nacionalnim zahtjevima**, podnositelj zahtjeva treba se obratiti nadležnoj agenciji.

4.4 Dokumentacija za obnovu

Molimo, primite na znanje da se zahtjev za obnovu može koristiti kao prvi eZTD u životnom ciklusu lijeka slično kao i izmjene. Preporuka iz poglavlja gore vrijedi i u ovom slučaju.

Vrsta dokumentacije treba biti „obnova“ – „renewal“.

Sljedeće ključne točke postupaka predlažu se kao odgovarajuće sekvence koje treba predati tijekom ocjene obnova. Iako se primjer odnosi na centralizirani postupak, isto načelo može se primijeniti i na druge postupke (osim konačnih prijevoda).

Tablica 12: Obnova

Smjernica za industriju o predaji propisanih informacija u elektroničkom obliku: eZTD
Inačica: 2.0, kolovoz 2011.

| Broj dana/ | Sekvenca ključne točke eZTD-a | Napomene |
|-------------------|---|---|
| Rok za predaju | Početna dokumentacija | Prema objavljenim kalendarima rokova za predaju |
| 100 | Odgovor na Zahtjev za dodatnim informacijama (engl. RSI) | Ako je primjenjivo |
| Mišljenje +67 | <p>Odobrenje / Zaključna sekvenca – uključujući konačne prijevode, ako je primjenjivo</p> <p>Ažuriranja dosjea koja još nisu predana u eZTD-u, ali ih je u vrijeme davanja mišljenja odobrio CHMP; npr.</p> <ul style="list-style-type: none"> • konačni Plan upravljanja rizicima • manja ažuriranja Modula 2 ili 3 • Konačne informacije o lijeku (Dodatak I, II, IIIA, IIIB i Dodatak A) na svim jezicima | |

Tablica 13: Izvan eZTD-a preko Eudralinka

| | | |
|----------------|---|--|
| Mišljenje + 1 | Konačne informacije o lijeku na engleskom | |
| Mišljenje + 5 | Predaja prijevoda | |
| Mišljenje + 25 | Predaja konačnih odobrenih prijevoda | |

4.5 Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka

Od ključne je važnosti da Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (engl. PSUR) postanu dio dosjea u formatu eZTD zbog toga što omogućuju praćenje životnog ciklusa lijekova. To vrijedi i kada je PSUR dio postupka podjele posla i stoga je potrebno predati ga kao zasebnu eZTD sekvencu u predmetnoj eZTD dokumentaciji za lijek.

Dokumentacija PSUR-a treba sadržavati zahtjev i samo izvješće kao novi dokument u *m536* kao i kao novi ili zamjenski dokumenti u *m25*, prema potrebi. Svako novo izvješće o ispitivanjima ili nova literatura bit će uključeni u *m533* ili *m54*, ovisno o slučaju. Ako se radi o predloženim izmjenama tekstova informacija o lijeku, potrebno je predati nove ili zamjenske inačice u *m131*. Struktura PSUR-a treba slijediti [zakonodavstvo i smjernice o farmakovigilanciji](#). Naziv listovnog elementa mora navesti broj PSUR-a ili obuhvaćeno razdoblje.

Vrsta dokumentacije treba biti "psur".

4.6 Zahtjevi u postupku međusobnog priznavanja i decentraliziranom postupku

Osim pojedinosti iz ove smjernice, molimo, pogledajte sljedeće posebne [dokumente smjernica CMDh-a](#) o korištenju eZTD-a u postupku međusobnog priznavanja i decentraliziranom postupku.

4.7 Upućivanja

4.7.1 Upućivanja koja se rješavaju preko CMDh-a:

Odgovor na popis pitanja koja pripremi Skupina za usklađivanje (humani lijekovi) ili CMD(h) koji podnositelj zahtjeva mora pripremiti šalje se kao eZTD sekvenca svim članovima Skupine, u skladu s utvrđenim rokovima. Podnositelj zahtjeva izradit će tu novu sekvencu u koju se pohranjuju dokumenti u skladu s preporučenim formatom ZTD.

Vrsta dokumentacije nove sekvence treba biti „upućivanje“- "referral".

4.7.2 Upućivanja koja se rješavaju u centraliziranom postupku:

Smjernica za industriju o predaji propisanih informacija u elektroničkom obliku: eZTD
Inačica: 2.0, kolovoz 2011.

Ako podnositelj zahtjeva predaje nove dokumente ili informacije, treba izraditi i predati novu eZTD sekvencu. Podnositelj zahtjeva ne treba predavati cijelu povijest svih sekvenci, nego novu samo sekvencu s informacijama ili dokumentima u vezi upućivanja. Sekvencu treba poslati svim uključenim stranama.

Podnositelj zahtjeva treba dostaviti primjerak relevantne prethodno predane sekvence (ili sekvenci) samo ako to zatraže nadležna tijela.

Vrsta dokumentacije nove sekvence treba biti „upućivanje“ - “referral”.

U slučaju novoizrađenih ili novopredanih sekvenci, prateće pismo sadržavat će osnovne informacije o razlogu upućivanja. Svi drugi dokumenti vezani za upućivanje moraju biti uključen u skladu sa strukturom ZTD-a. Sve dodatne dokumente koji nemaju svoje mjesto u dosjeu, npr., pregled registracija ili zahtjeva vezanih za upućivanje, treba staviti u *m10-cover*.

4.8 Glavna dokumentacija o djelatnoj tvari

Glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari (engl. ASMF) možete predati kao eZTD bez obzira na to da li se zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet za lijek na koji se Glavna dokumentacija odnosi predaje u formatu eZTD ili ne. Također, prihvatljivo je i obratno, tj. čak i ako se zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet za lijek predaje u formatu eZTD i Glavna dokumentacija se navodi, Glavna dokumentacija koju predaje nositelj Glavne dokumentacije ne mora se predati u formatu eZTD.

Glavna dokumentacija o djelatnoj tvari bit će nezavisni eZTD s mogućnostima upravljanja životnim ciklusom.

Molimo, pogledajte [dokument smjernice o ASMF-u u formatu eZTD](#). Smjernica se odnosi na način postupanja s dokumentacijom ASMF-a koja se predaje u formatu eZTD i zahtjeve u formatu eZTD koji se odnose na ASMF. Primjer ASMF-a u formatu eZTD također možete preuzeti s [internetske stranice EMA-a](#).

Za sve centralizirane postupke važno je da omotnica eZTD-a sadrži Broj lijeka iz zahtjeva na koji se ASMF odnosi. U svim slučajevima prije predaje dokumentacije, navedeno se može dobiti od podnositelja zahtjeva.

Pisani pristanak proizvođača ili vlasnika dokumentacije o pravu korištenja Glavne dokumentacije o djelatnoj tvari u svrhu davanja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka («Letter of access»), adresiran na regulatornu agenciju, uključen kao dodatak zahtjevu, stavlja se u *m12/cc* (tj. u odgovarajuću mapu za svaku nadležnu agenciju).

4.9 Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva

Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva (engl. VAMF) sastoji se od znanstvenih podataka u skladu s Dijelom III Dodatka I [Direktive Komisije 2001/83/EZ](#) u dopunjenom i izmijenjenom obliku. Proizvođač mora predati VAMF (i inačice, tj. verzioniranje), najbolje u elektroničkom formatu prema načelima eZTD-a, da se osigura podrška za životni ciklus s jedne strane i zajamči ispravno usklađivanje cjelokupnog VAMF-a s druge strane. Kompletni VAMF može se odvojeno obraditi s vlastitim brojem dokumentacije ili slučaja ili postupka.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet sadržavat će isti paket podataka uključujući potvrdu usklađenosti sa zakonima Zajednice, uz priloženo izvješće o dokumentaciji o lijeku.

4.10 Glavna dokumentacija o plazmi

Glavna dokumentacija o plazmi (engl. PMF) sastoji se od znanstvenih podataka u skladu s Dijelom III Dodatka I [Direktive Komisije 2001/83/EZ](#) u dopunjenom i izmijenjenom obliku. Proizvođač mora predati PMF (i inačice) u formatu eZTD da se osigura podrška za životni ciklus s jedne strane, da se olakša upravljanje dokumentima i zajamči ispravno usklađivanje cjelokupnog PMF-a s druge strane. Kompletni PMF može se odvojeno obraditi s vlastitim brojem dokumentacije ili slučaja ili postupka.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet sadržavat će isti paket podataka uključujući potvrdu usklađenosti sa zakonima Zajednice, uz priloženo evaluacijsko izvješće.

Molimo, pogledajte [dokument smjernice za PMF u formatu eZTD](#).

Svakako primite na znanje da dokumentaciju izmjenjena u drugom koraku postupka treba predati za odnosne

lijekove o kojima se radi i, ako su zahtjevi u eZTD-e, dokumentaciju treba predati u obliku eZTD sekvenci za svaki predmetni lijek, na temelju odnosnih eZTD životnih ciklusa.

4.11 Povlačenja na inicijativu podnositelja zahtjeva

Podnositelji zahtjeva mogu odlučiti povući zahtjev u bilo kojoj fazi životnog ciklusa lijeka, a ovo poglavlje opisuje općenita načela koja pritom treba poštivati.

Povlačenje cijelog lijeka na koji se neki eZTD odnosi najbolje je predati kao novu sekvencu koja uključuje samo zahtjev. Nije potrebno koristiti svojstvo radnje dokumenta „izbriši“, „delete“.

Međutim, ako za se zahtjev za povlačenjem odnosi samo, na primjer, na jednu jačinu ili farmaceutski oblik od više njih obuhvaćenih istim eZTD-om, zahtjev se predaje kao nova sekvenca, ali obično uključuje svojstvo radnje „izbriši“, „delete“, samo za dokumente koji se odnose na tu dozu. Nadalje, ako je to relevantno, također treba uključiti ažurirane dokumente sa svojstvom radnje „zamijeni“, „replace“, za dokumente koji su pokrivali nekoliko drugih jačina, a sada ih treba revidirati tako da se iz dokumenata ukloni doza ili farmaceutski oblik koji se povlači.

Vrsta dokumentacije treba biti „povlačenje“- “withdrawal”. Međutim, vrstu dokumentacije „povlačenje“ treba koristiti samo za obavijest podnositelja zahtjeva regulatoru o povlačenju odobrenja za stavljanje u promet. Ne koristi se za povlačenje izmjene, ili dijelova grupirane izmjene, tijekom ocjene. U tim okolnostima, koristi se vrsta dokumentacije „dodatne-informacije“ - „supplemental-info“; pogledajte [Pitanja i odgovore o izmjenama u eZTD-u](#).

4.12 Podnošenje više zahtjeva temeljem iste dokumentacije o lijeku

S obzirom na to da je duplikat ustvari nezavisno odobren lijek, u farmaceutskim zakonima ne postoji definicija „duplikata“. Međutim, u praktične svrhe, duplikat zahtjeva definira se u odnosu na prvi zahtjev ili odobrenje za stavljanje u promet na temelju [preporuka CMD\(h\)-a o višestrukim ili duplim zahtjevima](#):

- isti dosje (preslika modula 1, 2, 3, 4 i 5);
- ista zakonska osnova prema Direktivi 2001/83/EZ, u izmijenjenom i dopunjenom obliku;
- drugi novoizumljeni naziv;
- isti ili drugi podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

Posebne uvjete za CP potražite u dokumentu [Postupanje s duplim zahtjevima za davanje odobrenja za stavljanje u promet](#).

S obzirom na to da je to slučaj samo u vrijeme predaje i može kasnije rezultirati različitim, neovisnim dosjeima, predaje se jedan eZTD po duplom zahtjevu (uz mogućnost uključivanja različitih doza, farmaceutskih oblika, itd., ako je relevantno). Međutim, u zahtjevu treba jasno naznačiti da se radi o potpuno istom sadržaju (pri čemu je jedina iznimka drugi novoizumljeni naziv, a možda i drugi nositelj odobrenja) - zato da se izbjegne nepotreban rad.

Dodatak 1: Dokumenti o eZTD-u

Pod oznakom za dokumentaciju na [internetskoj stranici za predaju elektroničke dokumentacije](#) EMA-e nalazi se niz relevantnih dokumenata. Preporučuje se redovito praćenje sljedećih internetskih stranica zbog brzine kojom se informacije mijenjaju:

<http://www.ich.org/products/electronic-standards.html>

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm

<http://esubmission.EMA.europa.eu/>

<http://www.hma.eu/27.html>

Najvažniji dokumenti koje treba uzeti u obzir su sljedeći (od kolovoza, 2011.):

- http://estri.ich.org/eZTD/eZTD_Specification_v3_2_2.pdf
- http://www.estri.org/eZTD/eZTDQAV1_20.xls
- http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm

EMA Pitanja i odgovori

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000157.jsp&mul=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002251f

ICH M4

- <http://www.ich.org/products/ctd.html>

ICH M4 Pitanja i odgovori:

- http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_QAs.pdf

EU ZTD Pitanja i odgovori:

- http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/ctd-qa-updatev3_2008-02_en.pdf

Dodatak 2: Smjernica o dokumentima koji podržavaju pretraživanje teksta

A2-1 Općenito

Podnositelji zahtjeva moraju osigurati da sva predana dokumentacija sadrži najveći mogući udio sadržaja koji podržava pretraživanje teksta. Dokumenti s tekстом koji se može pretraživati pomoći će ocjenitelju, ili bilo kojem drugom korisniku, u traženju određenih pojmova, ali i kopiranju i lijepljenju informacija u neki drugi dokument, poput izvješća o ocjeni.

Uviđamo da ne moraju svi dokumenti podržavati tekstualno pretraživanje. Ovaj kratki dokument donosi neke smjernice o tome što mora podržavati tekstualno pretraživanje i načinima na koje se može osigurati izrada datoteka na odgovarajući način.

A2-1.1 Izrada datoteka koje podržavaju pretraživanje teksta

PDF datoteke s tekстом koji se može pretraživati mogu se izraditi uz pomoć svih PDF alata iz izvorne datoteke u tekstualnom formatu (npr. MS Word, SAS, MS PowerPoint, RTF, itd.). Kada se izrađuje na ovaj način, datoteka će obično biti najmanje moguće veličine (mjereno kilobajtima ili megabajtima).

Ako je dokument dostupan samo u papirnatom obliku, tada je jedini način za izradu teksta koji se može pretraživati skeniranje dokumenta u format PDF i korištenje metode optičkog prepoznavanja znakova (OCR). PDF datoteke izrađene na ovaj način obično su mnogo veće veličine za isti broj stranica (od 10 do 100 puta veće), a kakvoća tako nastalog teksta gotovo sigurno neće biti 100% identična izvornom tekstu. Ističe se da su alati za provjeru i ispravak takvih tekstova obično donekle nezgrapni. Iz tih razloga, podnositeljima zahtjeva preporučuje se skeniranje i OCR samo kao posljednja mogućnost.

Podnositelje zahtjeva podsjeća se da tekst stvoren metodom OCR-a treba biti „sakriven“ iza slike izvorne stranice tako da korisnik može pogledati sliku stranice i tekst na njoj radi konačne provjere podataka. Zbog toga, podnositelj zahtjeva treba se pobrinuti, minimalno, za to da tekst na skeniranoj slici bude čitljiv korisniku. Ne biste trebali predavati slike loše kvalitete i trebali biste voditi računa o tome da takve slike neizbježno vode do loše kakvoće teksta izrađenog metodom OCR-a.

A2-2 Dokumenti koji moraju uvijek podržavati pretraživanje teksta

(tj. uvijek kada je to moguće, PDF se izrađuje iz tekstualnog izvora, kao što je MS Word, ali ako mu je izvor skenirani original, uvijek se mora OCR-ati.)

- Ključni administrativni dokumenti u Modulu 1 uključujući zahtjev, obrazac prijave, podatke o lijeku
 - Podnositelje zahtjeva podsjeća se da pojedine agencije smatraju prijavu preko portala dovoljnim za utvrđivanje identiteta korisnika i ne zahtijevaju potpise rukom na zahtjevima i obrascima koji se predaju na ovaj način.
- Svi dokumenti u Modulu 2 (Ekspertno izvješće o farmaceutskoj dokumentaciji, Ekspertno izvješće o nekliničkoj dokumentaciji, Ekspertno izvješće o kliničkoj dokumentaciji, izjave).
- Glavni tekst i glavne tablice iz nekliničkog ili kliničkog ekspertnog izvješća koji se izrađuju u svrhu potpore zahtjevu.
- Glavni tekst u svim izvješćima, metodama, analitičkim postupcima, itd. koji se nalaze u Modulu 3
- Glavno tijelo teksta Periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR)
- Glavno tijelo teksta Planova upravljanja rizicima
- Podataka o procjeni rizika koji lijek može imati na okoliš
- Svaki engleski prijevod dokumenta koji je izvorno pisan nekim drugim jezikom (vidjeti i dolje)

A2-3 Dokumenti koji ne moraju podržavati pretraživanje teksta

(tj. uvijek kada je to moguće, PDF se izrađuje iz tekstualnog izvora, kao što je MS Word, ali ako mu je izvor skenirani original, tada nema potrebe za OCR-om.)

- Svaka originalna Potvrda o dobroj proizvođačkoj praksi (engl. GMP)
- Svaki originalni certifikat provjere kakvoće proizvođača za seriju gotovog lijeka
- Sve proizvodne dozvole
- Sve Ovjernice o prikladnosti monografije Europske farmakopeje
- Sva odobrenja za stavljanje lijeka u promet
- Svaki dokument pisan na stranom jeziku kada postoji prijevod na engleski jezik (međutim, prijevod treba podržavati pretraživanje teksta, vidjeti gore)
- Svi navodi literature iz časopisa, mjesečnika i knjiga (osim one koja se koristi za lijek provjerene medicinske uporabe)
- Obrazac test-liste u Izvješću o kliničkim ispitivanjima
- Popisi podataka o pacijentima (kada se predaju)
- Obrasci test-liste (kada se predaju)
- Svaka stranica s potpisom koja ne sadrži druge informacije od ključne važnosti za razumijevanje dokumentacije
- Podnositelji zahtjeva trebaju razmotriti mogućnost da potpise predaju na odvojenim stranicama od ključnih tekstova u izvješćima, osvrtima, itd.

A2-4. Dodatne informacije

Ako podnositelji zahtjeva nisu sigurni treba li neki određeni dokument podržavati pretraživanje teksta, trebaju kontaktirati nadležnu agenciju i zatražiti uputu.

Dodatak 3: Smjernica i dobra praksa za strukturu Modula 3

Razmatranja o modulu kakvoće ZTD-a za eZTD dokumentaciju u Europi

A3-1. Uvod

Specifikacija Međunarodne konferencije o usklađivanju ICH o formatu eZTD dopušta podnositelju zahtjeva da upravlja eZTD-ima na različitim razinama u Modulu 3. Uobičajeno je odabrati jedan zasebni eZTD zahtjev koji obuhvaća više djelatnih tvari, više proizvođača, više lijekova (komponenti), više farmaceutskih oblika, prezentacija, novoizumljenih naziva i doza. Ako podnositelj zahtjeva mora imati jedan eZTD zahtjev po dozi ili farmaceutskom obliku, treba to obrazložiti u zahtjevu i istaknuti koja je dokumentacija drukčija, kako bi se spriječilo ponavljanje istih radnji tijekom ocjene.

Ovaj Dodatak temelji se na primjeni specifikacije ICH za eZTD v3.2. Objašnjenje pojmova potražite u Pojmovniku.

A3-1.1 Elektroničke informacije u eZTD-u

Uz ZTD-Q dokumente, eZTD dokumentacija pruža informacije o kakvoći na nekoliko mjesta:

- XML svojstva Modula 1: Omotnica – INN, novoizumljeni naziv
- XML svojstvo lista: Naziv eZTD-a (opis dokumentacije)
- Svojstva Modula 3 XML
 - m3-2-s-drug-substance: *tvar*
 - m3-2-s-drug-substance: *proizvođač*
 - m3-2-p-drug-product: *naziv-lijeka*
 - m3-2-p-drug-product: *farmaceutski oblik*
 - m3-2-p-drug-product: *proizvođač*
 - m3-2-p-4-control-of-excipients: *pomoćne tvari*
 - m3-2-a-1-facilities-and-equipment: *tvar*
 - m3-2-a-1-facilities-and-equipment: *naziv-lijeka*
 - m3-2-a-1-facilities-and-equipment: *farmaceutski oblik*
 - m3-2-a-1-facilities-and-equipment: *proizvođač*
 - m3-2-a-2-adventitious-agent-safety-evaluation: *tvar*
 - m3-2-a-2-adventitious-agent-safety-evaluation: *naziv-lijeka*
 - m3-2-a-2-adventitious-agent-safety-evaluation: *farmaceutski oblik*
 - m3-2-a-2-adventitious-agent-safety-evaluation: *proizvođač*
 - m3-2-a-3-excipients: *pomoćna tvar*

Više od 1 unosa za svako od XML svojstava Modula 3 obično rezultira udvostručavanjem relevantnog dijela arhitekture XML-a i mape (npr. 3.2.S Ljekovita tvar, 3.2.P Lijek, 3.2.P.4 Provjera kakvoće pomoćnih tvari).¹

A3-2 Općenita načela

Općenito načelo glasi da je XML indeks odraz granularnosti dokumenta, tj. dobra praksa nalaže dodjelu metapodataka koji će odgovarati granularnosti dosjea CMC (Kemija, proizvodnja i kontrola) umjesto oblikovanja granularnosti na temelju metapodataka.

¹ Vidjeti točku [A3-3.3.3](#) - „Proizvođač lijeka“ kao iznimka jer se u nekim alatima za izradu eZTD-a udvostručava samo XML, a ne struktura mapa.

A3-2.1 Granularnost dokumentacije

Zahtjevi u eZTD formatu mogu koristiti različite autorske strategije za podatke o kakvoći, CTD-Q. Za svaku određenu temu o kakvoći iz zajedničkog tehničkog dokumenta (npr. P.1 Opis i sastav lijeka), može se predati jedan dokument koji obuhvaća više doza i proizvođača, ili ipak više dokumenata, npr. po dozi i/ili po proizvođaču. Bez obzira XML svojstva, kada u sadržaju postoje znatne razlike, dobra praksa predviđa više dokumenata radi ostvarivanja prednosti životnog ciklusa koje nudi eZTD. Prilikom odabira strategije za pristup koji predviđa jedan ili više dokumenata, podnositelji zahtjeva također trebaju razmotriti sposobnost ocjenitelja da pregleda sadržaj. Ako isti element sadrži više datoteka, naziv svakog lista koristi se za razlikovanje opsega sadržaja svakog dokumenta, a dio imena „-var“ za razlikovanje pojedinih PDF dokumenata.

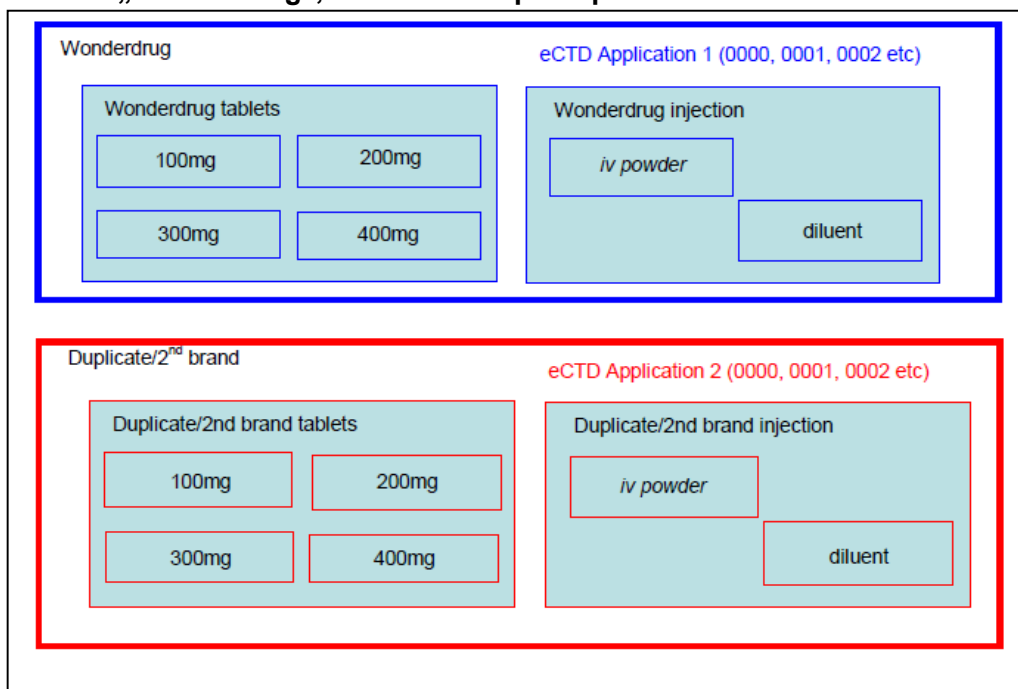
A3-2.2 Kako agenciji naznačiti što zahtjev obuhvaća

Regulatorni postupak diktira mogućnosti broja eZTD zahtjeva po asortimanu proizvoda. Općenito govoreći, može se predati više eZTD zahtjeva za različite doze i farmaceutske oblike. Međutim, preferira se jedan eZTD (vidjeti A3-1, Uvod ovog Dodatka). Ključni čimbenik u odlučivanju činjenica je da u Europi podnositelj zahtjeva ne može koristiti unakrsne reference iz jednog eZTD-a na drugi (npr. za djelatnu tvar).

U centraliziranom postupku, jedan eZTD zahtjev uvijek treba obuhvatiti sve doze i farmaceutske oblike unutar postupka, kako je prikazano na [Slici A3-1](#).

U postupku međusobnog priznavanja i decentraliziranom postupku, potreban je jedan eZTD po postupku koji obuhvaća sve uključene države članice, bez obzira na razlike u novoizumljenom nazivu. Međutim, različiti farmaceutski oblici ili doze mogu biti obuhvaćeni zasebnim eZTD-ima po izboru podnositelja zahtjeva, čak i kada se preferira združeni eZTD. Podnositelji zahtjeva trebaju prije predaje prve sekvence pažljivo razmotriti što će eZTD zahtjev obuhvaćati. Pogledajte točku [2.2](#); Struktura dokumentacije i [Tablicu A3-1](#) – Prednosti i mane struktura eZTD zahtjeva.

Slika A3-1 – Primjer koji pokazuje što obuhvaća eZTD za proizvod s novoizumljenim nazivom „Wonderdrug“, centralizirani postupak



Tablica A3-1 – Prednosti i mane struktura eZTD zahtjeva

| Jedan združeni eZTD za više doza i farmaceutskih oblika | |
|---|---|
| Prednosti | Mane |
| Klinička i neklinička dokumentacija predaje se samo jednom | Svaka promjena bilo koje doze ili farmaceutskog oblika dodat će još jednu sekvencu zahtjevu i stoga će aplikacija najčešće na kraju sadržavati veći broj sekvenci. Neke sekvence obuhvaćat će sve lijekove koje eZTD zahtjev pokriva, a druge sekvence možda će se odnositi samo na jednu dozu ili farmaceutski oblik. Podnositelji zahtjeva moraju koristiti opis dokumentacije da opišu što svaka sekvenca pokriva. |
| Svaka promjena djelatne tvari ili promjene vezane za sigurnost koje utječu na lijek zahtijevat će samo jednu sekvencu | Dodavanje nove doze (proširenje zahtjeva) može uključiti zamjenu svih „zajedničkih“ dokumenata dokumentima koji pokrivaju postojeće jačine plus nove doze, i dodavanje novih dodatnih dokumenata vezanih za doze |
| Zajedničke dokumente možete uključiti samo jednom (npr., farmaceutski razvoj za više doza tablete) | Upravljanje životnim ciklusom postaje složenije u sljedećim situacijama: <ul style="list-style-type: none"> • u međusobnom priznavanju, podnositelj prijavljuje samo neke doze u nekim zemljama (npr. doza 1 i 3 u državi članici X i jačina 2 i 4 u državi članici Y, itd.) • podnositelj želi prenijeti odobrenje za stavljanje gotovog lijeka u promet (određena doza) unutar jednog eZTD zahtjeva na drugog nositelja odobrenja. • podnositelj želi povući jednu dozu • izmjene se možda odnose na jednu konkretnu dozu i rezultiraju stvaranjem posebnih dokumenata za određene doze. Oni će morati biti dodani u životni ciklus te će se njima morati upravljati zajedno s postojećim dokumentima, koji će tada, ako su izvorno „zajednički“, pokrivati samo postojeće (nezahvaćene) doze |
| Čitav životni ciklus na jednom je mjestu | Može postati složeno (npr., više sažetaka opisa svojstava) |
| Dokumenti koji su zajednički predaju se samo jednom i stoga ih ocjenitelj čita samo jednom | |

| Jedan eZTD zahtjev po jačini ili farmaceutskom obliku | |
|---|--|
| Prednosti | Mane |
| Nova doza (proširenje zahtjeva) može se uključiti u novi eZTD i neće utjecati na postojeći životni ciklus | Predaju se sva klinička i neklinička izvješća za svaku dozu ili farmaceutski oblik (nema unakrsnih referenci između različitih eZTD-a u EU) |
| Može se zadržati upravljanje životnim ciklusom po dozi pa ima manje problema prilikom podnošenja zahtjeva samo za neke doze u nekim zemljama u MRP-u ili DP-u, ili pak prijenosa ili povlačenja odobrenja, proširenja linija, izmjena, itd. | Sve promjene ljekovite tvari ili promjene koje zahvaćaju sve doze ili farmaceutske oblike (npr. promjene oznaka vezane za sigurnost) znače izradu i predaju više eZTD sekvenci, po jedne u svakom eZTD zahtjevu. |
| | Životni ciklus održava se odvojeno i trebat će njime upravljati kroz više moguće identičnih eZTD zahtjeva |

| | |
|---|---|
| Ako se sve doze ili farmaceutski oblici ne stavljaju u promet u svakoj zemlji u MRP-u, tada će jedan zahtjev po jačini omogućiti da se izbjegne mogućnost da jedna predmetna državna članica ne prihvati dosje jer sadrži podatke o proizvodu koji nije stavljen u promet u toj zemlji. | Zajednički dokumenti moraju biti uključeni u svaki eZTD zahtjev (nema unakrsnih referenci iz jednog eZTD-a na drugi u EU) |
| | Ocjenitelju je teško znati što čitati/što je jedinstveno. Zbog toga to treba iscrpno opisati u svakoj dokumentaciji koja će se obično sastojati od više identičnih životnih ciklusa eZTD zahtjeva. |
| | Ova alternativa krši osnovno načelo upravljanja elektroničkim podacima utoliko što podrazumijeva: - gubitak mjesta za pohranu: iste informacije arhivirat će se nekoliko puta na raznim mjestima, slati se nekoliko puta radi dugoročnog očuvanja, i spremati nekoliko puta u svakodnevnoj izradi sigurnosnih kopija za poslužitelje. - višestruki unos podataka: podaci vezani za zajednički dio nekoliko dosjea (tj. većine dosjea) morat će se unositi nekoliko puta u sustavima za upravljanje dokumentima, sustavima za ocjenjivanje i hodogrami, u nadležnim državnim tijelima, ali i u farmaceutskih društvima |
| | U nadležnim državnim tijelima, neizvjesnost u pogledu toga daje li se odobrenje za stavljanje u promet za neki farmaceutski oblik na temelju procjene podataka koji pripadaju dosjeu za neki drugi farmaceutski oblik |

A3-2.2.1 EU omotnica

EU omotnica Modula 1 navodi novoizumljeni naziv lijeka. **Element broja za praćenje**, koji je ponovljiv, može navesti sve dozvole za lijek ili brojeve zahtjeva koje obuhvaća eZTD. Podnositelji zahtjeva trebaju se pobrinuti za to da vrijednosti za novoizumljeni naziv, INN, podnositelja zahtjeva i broj zahtjeva u EU omotnici budu potpune i dosljedne. Napomena: broj zahtjeva i naziv možda će biti nepoznati u vrijeme prve predaje dokumentacije i možda će ih trebati zamijeniti u kasnijim sekvencama.

A3-3 XML svojstva Modula 3 u eZTD-u

A3-3.1 Odabir XML svojstava Modula 3

XML svojstva odražavaju granularnost dokumenata korištenih u Modulu 3. Konkretno riječi za svojstva ne moraju se točno poklapati s riječima koje se koriste u sadržaju dokumenata Modula 3. Mnogi dobavljači alata za izradu eZTD-a bazirali su svoje alate na listi stilova ICH, a to znači da se izvorna XML svojstva Modula 3 ne mogu mijenjati dokumentacijom koja se predaje kasnije u sklopu istog zahtjeva, a da se ne izgubi prednost vezana za životni ciklus kakvu omogućuje eZTD. Na primjer, ako podnositelj izradi eZTD s ABC Chemical kao proizvođačem tvari 1, i kasnije promijeni dobavljača u XYZ Chemical, obično će predati novu eZTD sekvencu s XYZ Chemical kao dodatnim XML svojstvom Modula 3. Poglavlje XYZ Chemical neće moći uključivati sadržaj koji zamjenjuje sadržaj u poglavlju ABC Chemical ili mu se dodaje zbog toga što u eZTD nije moguće primjenjivati životni ciklus između više poglavlja. Međutim, bit će moguće izbrisati cijeli sadržaj ili dio sadržaja u poglavlju ABC Chemical, prema potrebi.

Više od 1 unosa za bilo koje svojstvo obično rezultira udvostručavanjem relevantnog dijela arhitekture XML-a i mape, (npr., 3.2.S Djelatna tvar, 3.2.P Gotov lijek, 3.2.P.4 Provjera kakvoće pomoćnih tvari, 3.2.A.1 Postrojenja i oprema, 3.2.A.2 Sigurnosna procjena slučajnih agensa, 3.2.A.3 Ekscipijenti).

A3-3.2 Svojstva (32s) djelatne tvari – Tvar-1, Proizvođač-1

Ova svojstva obavezno se moraju koristiti. Naputak potražite u: [ICH Pitanja i odgovori o eZTD-u br. 65 i 66](#).

Smjernica za industriju o predaji propisanih informacija u elektroničkom obliku: eZTD

Inačica: 2.0, kolovoz 2011.

A3-3.2.1 Djelatna tvar

Unos za svojstvo naziva djelatne tvari može biti skraćenica INN-a ili, ako to nije dostupno, šifra tvrtke za djelatnu tvar.

Ako zahtjev pokriva više od jedne djelatne tvari, postoji odvojeni set mapa od 3.2.S.1 do 3.2.S.7 i odgovarajući elementi XML-a za svaku djelatnu tvar. To također vrijedi za otvorene (podnositeljeve) dijelove Glavne dokumentacije o djelatnoj tvari (ASMF).

Ako je za djelatnu tvar izdana Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP), Ovjernica se predaje u poglavlju 3.2. Podaci o lijeku (i u Modulu 1.2 za aneks 5.10). Koriste se samo relevantna poglavlja mapa 3.2.S.1 do 3.2.S.7, prema potrebi (npr., za informacije koje Ovjernica ne obuhvaća). Vidjeti [EU Pitanja i odgovori o ZTD-u, Pitanje 12](#).

A3-3.2.2 Proizvođač djelatne tvari

Zajedno sa svojstvom lijekovite tvari, svaki dodatni unos proizvođača rezultira dodatnim XML elementima i mapama 3.2.S.1 do 3.2.S.7, u koje se stavlja sadržaj.

Mogući su različiti pristupi ovisno o broju tvrtki proizvođača ili mjesta proizvodnje i količine dokumentacije posebno vezane za proizvođača.

A3-3.2.2.1 Pristup 1 – jedno XML poglavlje pokriva sve proizvođače lijekovite tvari

Kada je dokumentacija djelatne tvari identična ili vrlo slična za sve proizvođače (i stoga postoji minimalan broj dokumenata ovisnih o proizvođaču), tada se može koristiti nespecifično svojstvo proizvođača (poput matičnog imena grupe (ali vodite računa o tome da se i to može promijeniti) ili „podnositelj“ ili „svi“). Za sve teme ZTD-a koje su posebno vezane za određenog proizvođača, odvojeni dokumenti omogućuju podnositelju zahtjeva da upravlja životnim ciklusima prema potrebi. U takvim slučajevima, naziv i ime dokumenta svakog lista treba prilagoditi tako da se omogući razlikovanje datoteka, npr. naziv lista za „Batch analysis – [proizvođač 1]“ gdje je unos [manufacturer 1] ili [trenutni naziv društva] ili [grad u kojem se trenutno vrši proizvodnja] i ime datoteke *batch-analyses-manufacturer1.pdf*. Korištenje naslova listova i imena datoteka za razlikovanje proizvođača ne uključuje dodavanje nikakvih dodatnih XML svojstava za proizvođača djelatne tvari. Kao primjer pogledajte [Sliku A3-2](#), gdje je specifikacija neovisna o proizvođaču, ali je dokumentacija o stabilnosti podijeljena po proizvođačima.

Ovaj pristup ne sprečava budući scenarij gdje novi proizvođač može imati vlastito XML svojstvo (zbog znatnog obujma dokumentacije koja je posebno vezana za proizvođače). Vodite računa o tome da je poznato ograničenje ICH specifikacije za eZTD v3.2 to da se originalno, ne-specifično XML svojstvo ne može kasnije mijenjati u dokumentaciji.²

² Kada neko XML svojstvo nije više točno ili u skladu s ovom smjernicom, prihvatljivo je zadržati izvorne unose. Nije poželjno ispravljati XML svojstva (tj., podnositelji zahtjeva ne moraju primijeniti svojstvo radnje brisanja DELETE na ranije predane datoteke i ponovno podnositi najnovije inačice s novim XML svojstvima).

Slika A3-2 Jedna djelatna tvar, dva proizvođača sa sličnom dokumentacijom, malobrojni dokumenti posebno vezani za mjesto ili proizvođača identificirani su XML nazivom (a ne dodavanjem dodatnog XML poglavlja):

XML

Datoteke i mape (direktorij)

The image displays a hierarchical tree structure on the left, representing administrative information and prescribing information for aspirin. The tree is organized into sections: 1 Administrative Information and Prescribing Information, 2 Common Technical Document Summaries, 3 Quality, and 4 Nonclinical Study Reports. Under section 3, there is a sub-section 3.2 Body of Data, which includes 3.2.S Drug Substance. This section is further divided into 3.2.S.1 General Information, 3.2.S.2 Manufacture, 3.2.S.3 Characterisation, 3.2.S.4 Control of Drug Substance, and 3.2.S.7 Stability. The 3.2.S.4 Control of Drug Substance section includes 3.2.S.4.1 Specification, 3.2.S.4.2 Analytical Procedures, 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures, 3.2.S.4.4 Batch Analysis, and 3.2.S.4.5 Justification of Specification. The 3.2.S.7 Stability section includes 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions, 3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment, and 3.2.S.7.3 Stability Data. The 3.2.S.7.3 Stability Data section includes Stability Data - Acme Chemicals (0000) and Stability Data - Pharma Supply (0000).

On the right, a file system structure is shown, starting with a folder named 0000. This folder contains sub-folders m1, m2, and m3. Under m3, there is a folder 32-body-data, which contains sub-folders 32a-app, 32p-drug-prod, 32r-reg-info, and 32s-drug-sub. The 32s-drug-sub folder contains a sub-folder aspirin-all, which includes sub-folders 32s1-gen-info, 32s2-manuf, 32s3-charac, 32s4-contr-drug-sub, 32s41-spec, 32s42-analyt-proc, 32s43-val-analyt-proc, 32s44-batch-analys, 32s45-justif-spec, 32s5-ref-stand, 32s6-cont-closure-sys, and 32s7-stab. The 32s41-spec folder contains a file specification.pdf. The 32s7-stab folder contains two files: stability-data-acme-chem.pdf and stability-data-pharma-supply.pdf.

Red arrows point from the following nodes in the tree to the corresponding files in the file system:

- 3.2.S.4.1 Specification (0000) points to specification.pdf
- Stability Data - Acme Chemicals (0000) points to stability-data-acme-chem.pdf
- Stability Data - Pharma Supply (0000) points to stability-data-pharma-supply.pdf

A text box at the bottom right states: "Strelice označuju odredište za xlink:hrefs".

elektroničkom obliku: eZTD

A3-3.2.2.2 Pristup 2 – novo XML poglavlje za svakog proizvođača ljekovite tvari

Kada postoji mnogo dokumenata koji su posebno vezani za određenog proizvođača (npr. ako se put sinteze ili postupak proizvodnje razlikuju među proizvođačima), možda će biti korisno imati dodatna XML svojstva i jednakovrijedne mape za svakog proizvođača, pogledajte [Sliku A3-3](#). Kako se te datoteke nalaze u odvojenim elementima, naslovi listova i imena datoteka ne moraju se posebno prilagođavati po proizvođaču. Na ovoj slici, s obzirom na to da je dokument „specification“ neovisan o proizvođaču, pojavljuje se samo jednom u strukturi mapa. Ne očekuju se dodatni unosi XML svojstava za svako privremeno mjesto proizvodnje ili pakiranja, ali se mogu upotrijebiti.

Kao alternativa Pristupu 1 i Pristupu 2 (iako ovdje nije ilustrirana), može se koristiti dodatni unos „zajednički“, tj. „common“, za dokumente neovisne o proizvođaču (npr., one u odlomku 3.2.S.1 Općenite informacije), tako da i XML i struktura mapa sadrže unos „zajednički“. Ako se odabere ovaj pristup, ne moraju se povezivati datoteke iz „zajedničkih“ mapa na mapu ili mape imenovanog proizvođača, tj. te se datoteke pojavljuju jednom u XML-u i jednom i direktoriju mapa.

Na primjer, odjeljak djelatne tvari može sadržavati tri elementa 32s:

32s-aspirin-manufacturer-1 (sadrži posebne informacije vezane za proizvođača 1 npr. 3.2.S.2)

32s-aspirin-manufacturer-2 (sadrži posebne informacije vezane za proizvođača 2 npr. 3.2.S.2)

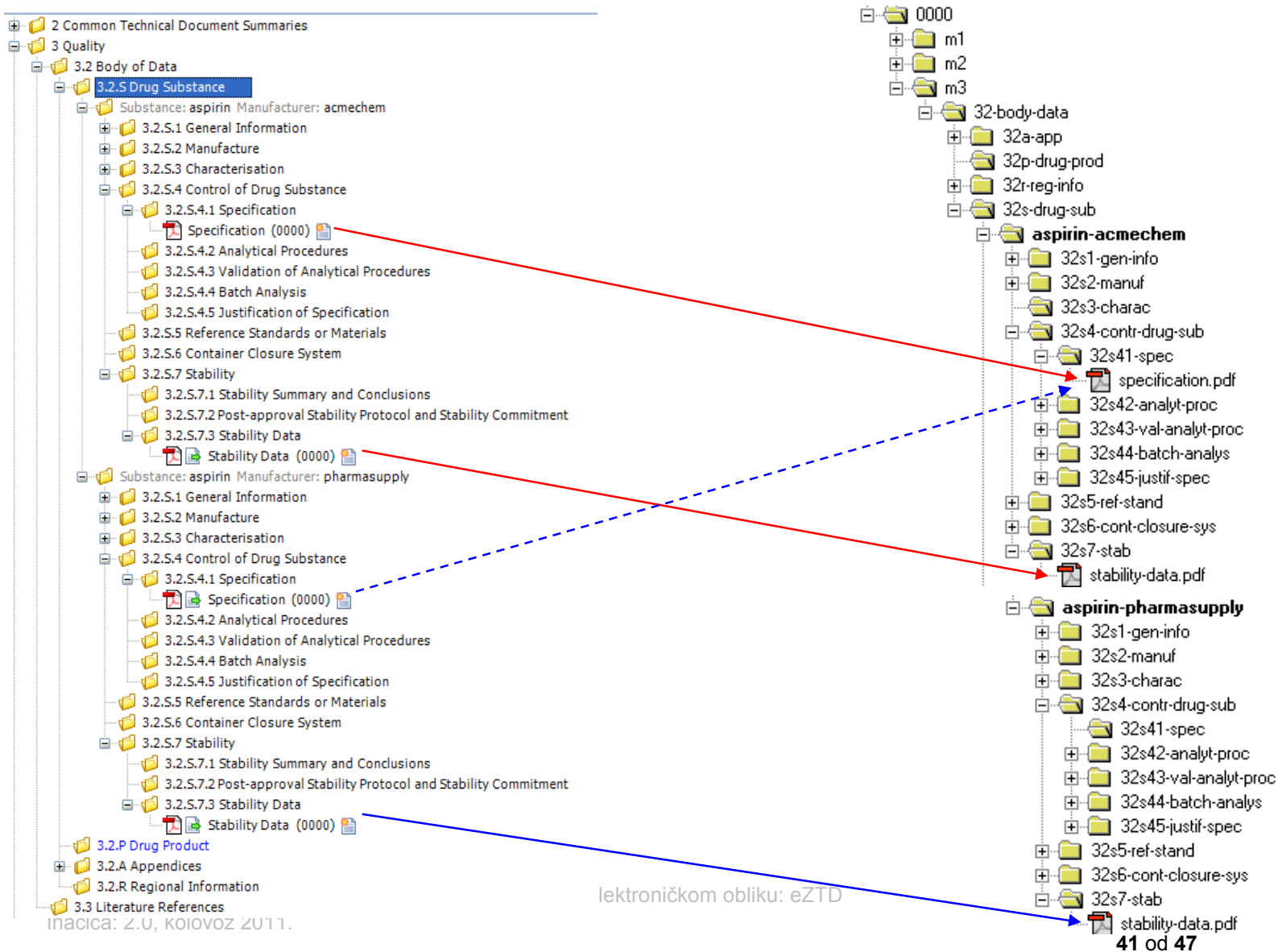
32s-aspirin-common (sadrži informacije koje nisu vezane za proizvođača)

Međutim, s gledišta ocjenitelja, ocjenjivanje može biti otežano kada se primijeni ovaj pristup, a on također može uzrokovati probleme u životnom ciklusu kasnije, na primjer, ako se dodaje treći proizvođač, pa se sadržaj u poglavlju „zajednički“ sada odnosi samo na proizvođača 1 i proizvođača 2, i nije više stvarno „zajednički“. Prema tome, ovaj se treći pristup ne preporučuje.

Slika A3-3 Jedna djelatna tvar, dva proizvođača sa znatnim opsegom različite dokumentacije (jedno poglavlje za Acme Chemicals, drugo za Pharmasupply).

XML

Datoteke i mape (direktorij)



elektroničkom obliku: eZTD

A3-3.3 Lijek (32p) – Gotov lijek/farmaceutski oblik /proizvođač

Upotreba ovih svojstava nije obvezna. Naputak potražite u [ICH Pitanjima i odgovorima o eZTD-u br. 68, 69 i 70](#).

A3-3.3.1 Naziv lijeka

S obzirom na to da EU M1 omotnica sadrži novoizumljeni naziv, nije potrebno koristiti taj naziv u XML svojstvu naziva lijeka koje se koristi u Modulu 3. Podnositelji zahtjeva trebaju znati da se novoizumljeni nazivi lijeka mogu mijenjati tijekom vremena. Ako novoizumljen naziv nije jako poznat, podnositelji zahtjeva trebaju razmotriti alternative, kao što su „active“ ili „product“. Umjesto toga, farmaceutsko društvo može koristiti internu šifru za naziv lijeka. Ako je to moguće, po potrebi se mogu koristiti dodatna svojstva (npr. „diluent“ ili ‘placebo’).

Ovo svojstva tada rezultira kompletnim skupom XML elemenata i mapa od 3.2.P.1 do 3.2.P.8 XML.

A3-3.3.2 Farmaceutski oblik

Zajedno s gore navedenim nazivom lijeka, svaki dodatni unos farmaceutskog oblika rezultira dodatnim kompletnim skupom XML elemenata i mapa od 3.2.P.1 do 3.2.P.8. Kada odlučujete o stupnju iscrpnosti (npr., „tablet“ ili „film-coated tablet“, izraz „frozen“ ili „refrigerated“ za cjepiva), razmotrite potencijal za buduća proširenja linije i udio dokumenata o lijeku koji se može ponovno upotrijebiti. Ako je taj udio malen, tada razmotrite mogućnost unosa početnog specifičnog farmaceutskog oblika, npr. „film-coated tablet“ umjesto „tablet“.

Dozu ili doze nije potrebno spominjati u svojstvu. Svi dokumenti u 3.2.P nisu i ne moraju biti ovisni o dozi. Na primjer, za uobičajenu granulaciju od šest doza, mnogi dokumenti najčešće će imati gotovo isti sadržaj; posebna dokumentacija za svaku dozu bila bi od male koristi. Međutim, ako postoji mogućnost da neka doza ne bude odobrena ili da se kasnije uključi u drugi eZTD zahtjev, tada bi posebni listovi po dozi (npr. 3.2.P.5.1 Zahtjevi kakvoće) mogli predstavljati korisnu opciju.

A3-3.3.3 Proizvođač

Ako se koristi i zajedno s gore navedenim nazivom lijeka i farmaceutskim oblikom svaki unos proizvođača rezultira skupom XML elemenata od 3.2.P.1 do 3.2.P.8, 3.2.A.1 ili 3.2.A.2 XML. Međutim, u nekim alatima za izradu eZTD-a, unosi za proizvođača lijeka ne rezultiraju dodatnim mapama. Praksa industrije je da se ovo svojstvo ne koristi ili da se stavi jedan deskriptor visoke razine. Prihvatljiv je općeniti pojam poput „all“ ili „applicant“.

Ako se uključe posebni unosi proizvođača, tada je napatik sličan onome za [„Proizvođača djelatne tvari“](#). Ako alat za izradu nije generirao skup mapa po proizvođaču, tada je potrebno posebno prilagoditi imena datoteka po proizvođaču. Umjesto toga, iskusni podnositelji zahtjeva možda će željeti ručno izraditi drugi skup mapa od 3.2.P.1 do 3.2.P.8, što podrazumijeva dodavanje „proizvođača“ imenu mape direktorija (npr. e.g. tablet-5mg-site1), i uređivanje svih xlink:hrefs u odgovarajućem XML, ili uređivanje xlink:hrefs prije nego što se eZTD publicira. Podnositelji zahtjeva trebaju se posavjetovati s informatičkim dobavljačem svog alata za eZTD o dodatnim detaljima.

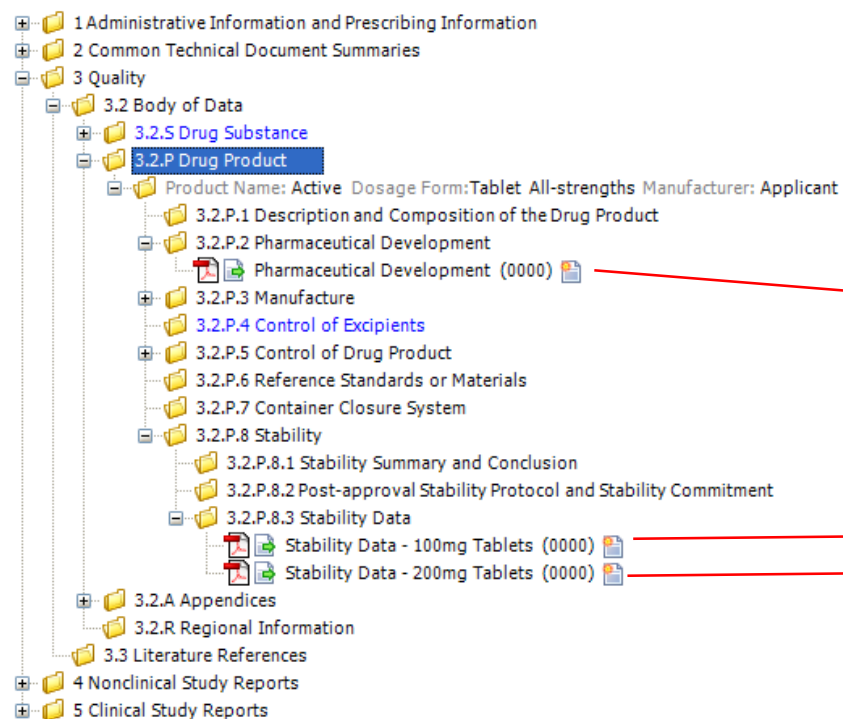
A3-3.3.3.1 Pristup 1 – jedno općenito XML poglavlje koje pokriva sve doze

Ako u predanoj dokumentaciji postoji ograničen broj dokumenata koji su posebno vezani za različite doze, tada može postojati jedan 3.2.P, s nespecifičnim XML svojstvom kao što je „tablet“. Kada pod istim elementom ima više datoteka, XML naziv i ime datoteke svakog lista koristi se za razlikovanje svih dokumenata u kojima se nalazi sadržaj posebno vezan za dozu, npr. „Stability Data – 100 mg“ i „Stability Data – 200 mg“ i „stability-data-100mg.pdf“ i „stability-dana-200mg.pdf“. Poznato ograničenje ICH specifikacije o eZTD-u v3.2 je da se izvorno, nespecifično XML svojstvo ne može kasnije mijenjati – pogledajte napomenu ispod [Slike A3-4](#).

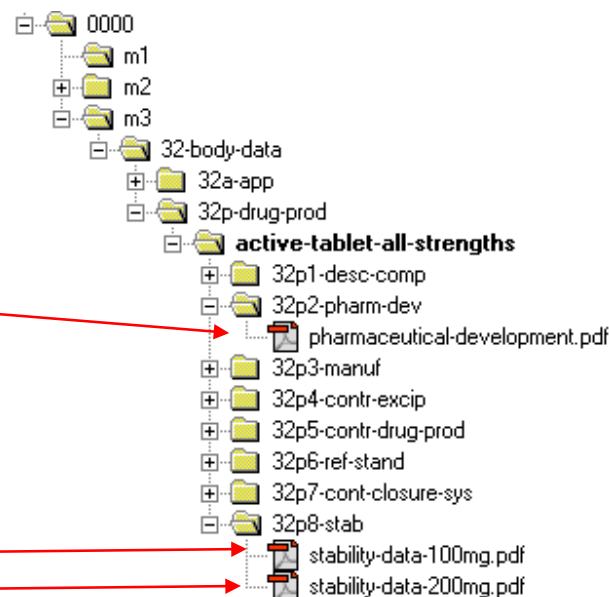
[Slika A3-4](#) ilustrira ovaj pristup, kada je dokument o farmaceutskom razvoju neovisan o dozi, ali je dokumentacija o stabilnosti gotovog lijeka (3.2.P.8) podijeljena po dozama.

Slika A3-4 - Pristup 1 - Jedan 32p za sve doze, svi dokumenti posebno vezani za dozu identificirani su u XML nazivu, a ne dodavanjem dodatnog XML poglavlja

XML



Datoteke i mape (direktorij)



Napomena: Upotreba pojma 'all-strengths', značit će da, ako podnositelj kasnije preda proširenje linije za dodatnu dozu (npr. 1000 mg) kada se dokumentacija znatno razlikuje, a za novu se jačinu preferira pristup 2, svojstvo „all-strengths“ neće uključivati dokumentaciju za tabletu od 1000 mg. Umjesto toga, pojam „all-strengths“ ne mora se uopće upotrijebiti, a umjesto toga kao svojstvo farmaceutskog oblika može se upotrijebiti „tablet“. To podrazumijeva sve jačine i smanjuje ukupnu dužinu staze.

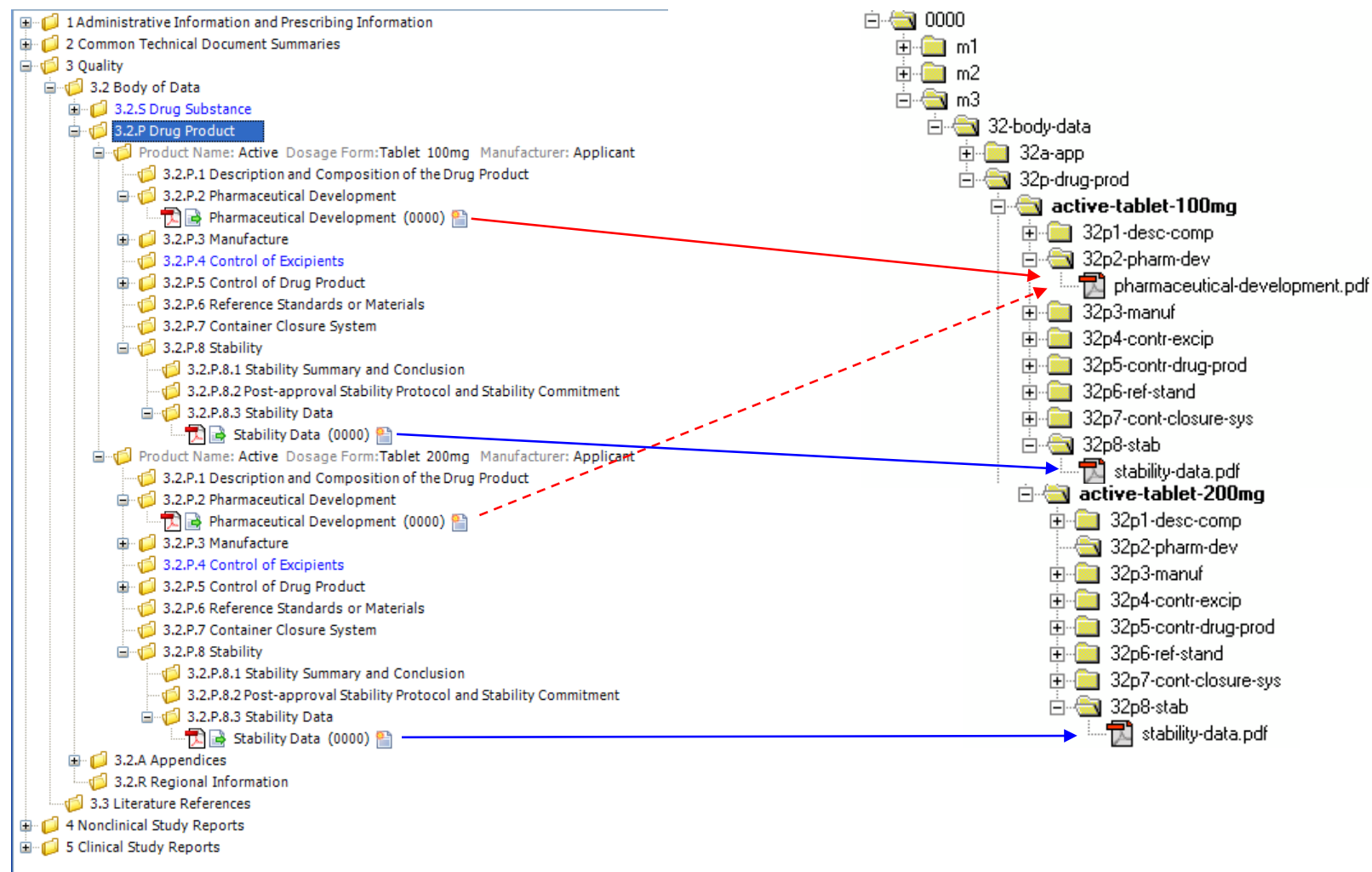
A3-3.3.3.2 Pristup 2 – posebno XML poglavlje koje pokriva jednu dozu ili farmaceutski oblik

Ako se neka doza ili farmaceutski oblik proizvode na bitno drugačiji način od drugih doza i farmaceutskih oblika i ima veliku količinu vlastite dokumentacije 3.2.P, tada može biti opravdana posebna grana 3.2.P s odgovarajućim pododjeljcima koji se odnose na tog proizvođača. U tom slučaju, XML svojstvo farmaceutskog oblika i ime mape uključuje dozu (npr. Tablet 5 mg i tablet-5mg). Dokumentacija koja se odnosi na sve doze uključuje se samo jednom. Ranije predani dokumenti ili dokumenti koji se odnose na više od jedne doze mogu se navesti u novim XML listovima pod svakom XML granom posebno vezanom za neku dozu, a da se pritom ponovno ne predaju same datoteke sadržaja; pogledajte [Sliku A3-5](#).

Slika A3-5 – Pristup 2 - Posebni XML elementi i dokumenti za doze – bitne razlike u sadržaju, ali se farmaceutski razvoj nalazi samo na jednom mjestu u strukturi mapa i navodi se u XML-u dva puta

XML

Datoteke i mape (direktorij)



Smjernica za industriju o predaji propisanih informacija u elektroničkom obliku: eZTD
 Inačica: 2.0, kolovoz 2011.

A3-3.4 Pomoćne tvari

Upotreba ovih svojstava nije obvezna.

Svaki unos pomoćnih tvari obično stvara kompletni skup XML elemenata i mapa od 3.2.P.4.1 do 3.2.P.4.6. Opis koji se nalazi ispod odražava trenutnu praksu u industriji.

A3-3.4.1 Uobičajena pomoćna tvar

U slučaju farmakopejskih pomoćnih tvari, malo se toga registrira. U ovom slučaju, prihvatljivo je XML svojstvo „uobičajeno“ - „compendial“. Može se predati jedna datoteka koja se odnosi na teme ZTD-a od 3.2.P.4.1 do 3.2.P.4.4 za sve pomoćne tvari. Izbjegavajte više datoteka ako je sadržaj samo referenca na kompendijske monografije. Umjesto toga, može se predati jedan dokument koji sadrži popis svih kompendijskih pomoćnih tvari u jednom od dozvoljenih poglavlja (specifikacije, analitički postupci, itd.). Podnositelj zahtjeva može odrediti naziv dokumenta.

Ako se vrše dodatna ispitivanja farmakopejske pomoćne tvari, takva se tvar može nalaziti uz gore spomenutu datoteku u relevantnoj mapi (npr., 3.2.P.4.2, 3.2.P.4.3) i imati odgovarajući naziv.

A3-3.4.2 Neuobičajene pomoćne tvari

Za ekscipijente koji nisu farmakopejski, podnositelj zahtjeva odlučuje o tome kako će koristiti XML svojstvo pomoćne tvari. Unos može biti općeniti pojam, npr. „non-compendial“ ili može opisivati funkcionalnosti, npr. „coating agent“, „flavouring agent“, „sweetening agent“. U tom slučaju, naslov i ime datoteke lista daju detalje i razlikuju datoteke, npr. „Validation of Assay – Opadry Yellow“. Umjesto toga, može se upotrijebiti detaljniji unos svojstva poput „non-compendial opadry yellow“. Međutim, podnositelji zahtjeva trebaju znati da nakon predaje prve sekvence više neće biti moguće mijenjati unose svojstava (u skladu s važećim ICH specifikacijama za eZTD). Uzmite u obzir da će upotreba pojma „non-compendial“ u XML svojstvu pomoći u grupiranju neuobičajenih pomoćnih tvari u sadržaju (index.xml) i zato se preporučuje.

A3-3.4.3 Pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog podrijetla i nove pomoćne tvari

Sadržaj pod poglavljima 3.2.P.4.5 i 3.2.P.4.6 treba predati pod dodatnim svojstvom, kao što je „animal“, „human“ ili „novel“; pogledajte ICH Pitanja i odgovore o eZTD-u br. 4. Vodite računa o tome da datoteke koje se predaju pod ovim poglavljem ne budu u podmapi mape 32p4-contr-excip u strukturi mapa. Pogledajte radni list „Imena i strukture datoteka i mapa“ u validacijskim pravilima za eZTD.

Kontrola dokumenta

Popis promjena

| Inačica | Autor(i) | Komentari |
|----------|---|--|
| 1.0 | Tematska skupina TIGes-a za smjernicu o eZTD-u | Dokument je pripremila TIGes-ova Tematska skupina za smjernicu o e-ZTD-u. Uglavnom se temelji na dokumentu smjernice za ne-eZTD 1.4. |
| 1.1 | GW, AN, KG, KM | Prvi nacrt za recenziju, izradili dokument u skladu s dogovorenim tekstom u smjernici za ne-eZTD i Novim validacijskim kriterijima, Skupina za usklađivanje TIGes-a 110309 |
| 1.2-1.93 | Skupina za usklađivanje TIGes-a/ AN, KG, MC, KM, BT, KP | Dodatne recenzije na sastanku tehničkog odbora TIGes-ove Skupine za usklađivanje |
| 1.94 | KG | Dodatna recenzija nakon komentara TIGes-a i manje ažuriranje u skladu s EU M1 nacrtom specifikacija za eZTD v.1.4.1. |
| 2.0 | KG, AN | Naknadna revizija komentara TIGes-a i konačna ažuriranja na sastanku tehničkog odbora podgrupe u kolovozu. Konačni dokument za usvajanje od strane TIGes-a i objavu. |

Recenzenti

| Inačica | Naziv | Organizacija |
|----------|------------------------------|------------------------------------|
| 1.0 | TIGes | TIGes-ove Tematske skupine za eZTD |
| 1.1-1.92 | Članovi podskupine | TIGes-ova Skupina za usklađivanje |
| 1.93 | Članovi TIGes-a | TIGes |
| 1.94 | Članovi podskupine | TIGes-ova Skupina za usklađivanje |
| 2.0 | Članovi podskupine i TIGes-a | TIGes |

Distribucija

| Inačica | Primatelj | Način distribucije |
|----------|------------------------------|--|
| 1.0 | Javnosti | Objavljeno na internetskoj stranici za predaju dokumentacije EMA-e |
| 1.1-1.92 | Članovi podskupine | E-pošta, travanj-srpanj 2011. |
| 1.93 | Članovi podskupine i TIGes-a | E-pošta, srpanj 2011. |
| 1.94 | Članovi podskupine | E-pošta, kolovoz 2011. |
| 2.0 | Članovi podskupine i TIGes-a | E- pošta, kolovoz 2011. |

Početak primjene

| Inačica | Datum primjene | Komentar |
|---------|----------------|--|
| 1.0 | Svibanj 2009. | Ovaj dokument izričito je nazvan „Nacrt za testiranje“. Tematska skupina svakako očekuje komentare od nadležnih državnih tijela i podnositelja zahtjeva koji će omogućiti da buduće inačice odražavaju praktično iskustvo korisnika. Tako će se dokument razviti i postati bitna referenca na ovom području. |
| 2.0 | 1. rujna | Objavljeno na internetskoj stranici za predaju dokumentacije EMA-e u svrhe korištenja |

Napomena: prijevod na hrvatski jezik objavljuje Agencija za lijekove i medicinske proizvode u prosincu 2011.