

Част I: Общи положения

Това Ръководство цели да улесни подаването на информация за лекарствени продукти в електронен вид от заявителите до Изпълнителна Агенция по лекарствата (по-надолу споменавана като ИАП) в България. При оформянето на Ръководството са взети под внимание ръководствата за електронното подаване на пълни досиета, информация за лекарствата и периодичните доклади за безопасност, настоящото ICH ръководство и европейските стандарти в сферата на електронната документация, както и няколко международни документа. Обърнато е особено внимание и на препоръките от експертната работна група ICH¹ относно eCTD и NeeS и тези на Телематичната група за електронното подаване (съкратено TIGes) в Европейския съюз (ЕС):

- Последна версия на препоръките за eCTD на ICH ще откриете на адрес <http://estri.ich.org/>

Структурата и организацията на електронните досиета са дефинирани от следните стандарти:

- ICH M2 eCTD Specification
- EU Module 1 Specification
- Relevant ICH and EU Q&A docs

Електронни досиета във формати eCTD и NeeS, при които организацията на каталозите и файловете (включително пълнота на съдържанието и стандартни наименования) съответства на тази, описана в ICH eCTD Specification Document, се приемат само в електронен формат.

- Електронното подаване на спешни съобщения за нежелани лекарствени реакции към ИАП не е обект на това ръководство.

Трябва да се подчертае, че този документ отразява *настоящата* ситуация. Това Ръководство ще бъде редовно обновявано в случай на промени в националното и/или европейското законодателство, промени в препоръките на ICH за eCTD и NeeS и/или на EU Модул 1 и бъдещия опит на ИАП във връзка с подаването на документи в електронен вид.

2. Обхват

2.1 Видове лекарствени продукти

Приема се всяка електронна актуална информация, която отговаря на условията на това Ръководство за всички лекарствени продукти подадени в ИАП - синтетични лекарствени продукти, ваксини и биологични, rDNA, кръвни, радиофармацевтици, растителни и хомеопатични продукти.

2.2 Вид на подаваните документи

¹ ICH - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

Актуалната информация може да се подава в електронен формат за всеки тип досие – оригинални, генерични, хибридни и т.н. за национална, по взаимно признаване и децентрализирана процедури, ПДБ (PSUR), основно досие за активно вещество (DMF), промени (Variations), в съответствие с това ръководство.

2.3 Формат на подаваните документи

Електронното подаване трябва да отговаря на ICH Granularity Document: http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=554&@_MODE=GLB за структурата на CTD досието.

3. В хартиен или в електронен вид

За приемливи стандарти относно електронното съхранение и работата с документи се считат файловите формати XML и PDF.

Необходимо е придружаващо писмо и заявлението (в един екземпляр) да се подадат както в електронен така вид така и на хартия. Същото условие трябва да е изпълнено относно анекси 5.4, 5.22 и декларацията за Брайловото писмо

Хартиените копия на тези документи не се изискват ако електронните варианти на същите тези документи са подписани с електронен подпис.

Когато част или всички документи са подписани с електронен подпис е необходимо това да е отбелязано по подходящ начин в придружителното писмо.

Използвайте следната таблица относно указания за броя на хартиените копия и електронните носители на информация:

За процедура	Изисквания към електронното досие	
	eCTD или Nees	
	На хартия	На CD Rom / DVD
ВП (MRP)	1 придружително писмо 1 оригинално заверено платежно 1 заявление с оригинален подпис 1 оригинал на анекс 5.4 и 5.22	2 комплекта CD Rom или DVD
ДП (DCP)	1 придружително писмо 1 оригинално заверено платежно 1 заявление с оригинален подпис 1 оригинал на анекс 5.4 и 5.22	2 комплекта CD Rom или DVD
Национална	1 придружително писмо 1 оригинално заверено платежно 1 заявление с оригинален подпис 1 оригинал на анекс 5.4 и 5.22	2 комплекта CD Rom или DVD
Промени (Variations)	1 придружително писмо 1 оригинално заверено платежно 1 заявление за промяна с оригинален подпис	2 комплекта CD Rom или DVD

ПДБ (PSUR)	1 копие на прид. писмо	2 комплекта CD Rom или DVD
-------------------	------------------------	----------------------------

Преминаването от подаване само на хартия към електронно подаване може да се извърши на всеки етап от жизнения цикъл на даден лекарствен продукт. Веднъж щом преминете на електронно подаване е строго препоръчително да подавате по-нататъшната кореспонденция за съответния лекарствен продукт отново в електронен вид съгласно указанията в това ръководство. Не се допуска преминаване от формат eCTD към pop eCTD (NeeS).

Съгласно измененията на ЗЛПХМ публикувани в ДВ. бр.71 от 12 Август 2008г и записани в § 72. (1) до 31 декември 2008 г. досието по чл. 27 за разрешаване за употреба на лекарствен продукт по процедура по взаимно признаване или по децентрализирана процедура може да се подава във формат "Общ технически документ".

(2) До 31 декември 2009 г. досието по чл. 27 за разрешаване за употреба на лекарствен продукт по национална процедура може да се подава във формат "Общ технически документ".

Подадени преди 31 декември 2008 г. досиета по чл. 27 за разрешаване за употреба на лекарствен продукт по процедура по взаимно признаване или по децентрализирана процедура във формат "Общ технически документ" могат да продължат във същия формат. Това означава, че ако тяхното досие е било подадено в ИАП на хартия, то всички техни промени тип IA, IB и тип II, както и подновяването им може да се осъществи чрез подаване на съответните документи на хартиен носител.

За да се даде възможност на всички фирми да отговорят на новите изисквания за електронно подаване на документи записани в закона и въведени от 12 Август 2008г ИАП ще продължи да приема документите за разрешаване за употреба на лекарствен продукт по процедура по взаимно признаване или по децентрализирана процедура и на хартиен носител до 30.06.2009г.

След 31 декември 2008 г. всеки притежател на разрешение за употреба издадено по национална, децентрализирана или процедура по взаимно признаване може да премине от формат "Общ технически документ" към формат "Електронен общ технически документ" – eCTD или NeeS. Това може да стане при подаване на документи за промяна или при подновяване на разрешението за употреба. За целта притежателя на разрешението за употреба трябва да снабди Агенцията с цялостното електронно досие на лекарствения продукт в eCTD формат, за да се осъществи осъвременяване на жизнения му цикъл. Не се допуска преминаване от формат "Общ технически документ" към формат "Електронен общ технически документ" по време на активна процедура – например отговори на поставени въпроси. Когато към формат "Електронен общ технически документ" се преминава по време на вариация, то трябва:

- да се подаде пълен Модул 3 като основа за електронното досие, което ще улесни и процеса на оценка.

- В придружителното писмо трябва да бъде задължително отбелязано, че съдържанието на основната електронна документация (секвенция 0000) не променя досието на лекарствения продукт, а само формата му – от хартиен в електронен.

- Следващата вариация след това първоначално подаване трябва да бъде изпратена със секвенция 0001.

4. Хардуерни носители

ИАЛ не приема какъвто и да е хардуер (флаш-памети, лаптопи, ZIP-устройства и т.н.) от заявителите във връзка с подаването на информация в електронен вид. Електронната информация трябва да може да се разчита и ползва на хардуера и софтуера на ИАЛ. Подадената електронна информация трябва да може да се разчита не само на последните версии на операционните системи, но и на известен брой по-стари версии, които са все още разпространени в дадения момент.

Например:

Acrobat 8.0, Acrobat 7.0 & Acrobat 5.0

Word Vista, Word 2002 & Word Professional

Win Zip, Power Archiver 2007

Заявителите трябва да представят електронната информация на възможно най-малък брой носители. Понастоящем приемливи стандарти на електронни носители са CD-ROM, CD-R, DVD-R. Когато се подават едновременно заявления за няколко количества на един и същ продукт, за предпочитане е цялата информация да се предостави на един диск. Ако са необходими повече от едно CD или DVD, трябва да се избягва разделянето на част или модул върху два диска.

4.1 Надписване на електронните носители:

Всяко CD или DVD съдържащо eCTD и/или NeeS трябва да включва следната информация, четливо написано върху диска:

- Формат на досието: eCTD или NeeS
- Името на заявителя
- Търговско име на продукта в България
- (INN) активно вещество
- Номер на процедурата (ако е известна)
- Номера на секвенцията(ите) съдържащи се на CD/DVD
- Броя на дисковете (например 1(5), 2(5), и т.н.
- Вида на процедурата съдържаща се в CD/DVD (напр. разрешаване за употреба, вариация тип II)
- Описание на съдържанието на всяко CD/DVD (напр. допълнителна информация след валидиране)

5. Файлови формати

5.1 Общи изисквания

Основните мотиви на ИАЛ да приема информация в електронен вид може да се обобщят както следва:

- намаляване на (вътрешния) хартиен поток (логистиката и административното натоварване)
- намаляване на физическата площ за архивиране

- улесняване на процеса на преглед на документите:
 - достъпност и четивност на екран
 - улеснен печат, по-големи възможности за преглед и оценка на документа
 - улеснено управление на документа, например чрез дървовидна структура на папките, таблици на съдържанието (ToC), бележки и/или преpraщащи интернет-връзки
 - възможности за бързо търсене из документите
 - опростена подготовка на оценъчни доклади (възможности за копиране-поставяне на части от текста, т.н.)

Понастоящем следните файлови формати обезпечават тези цели, както и отговарят на изискванията на ICH и EU eCTD и се приемат от ИАП:

- За описания: Преносим документен формат (PDF)
- За структурирана информация: Разширяем език с хипер връзки (XML)
- За графики: PDF или ако е невъзможно в PDF и/или е по-подходящ друг формат, тогава ползвайте формати Съвместна фотографска експертна група (JPEG), Преносими мрежови графики (PNG), Мащабируеми векторни графики (SVG) или Формат за обмен на графики (GIF).

NB! В зависимост от конкретния случай може да са подходящи и се приемат и специални формати за устройства с високи резолюции.

- Във връзка с препоръките на EU Модул 1, ИАП приема и формати от Word и RTF-файлове, но само като допълнение към PDF-файл на същия документ.

5.2 PDF - Преносим документен формат

Файловият формат PDF е електронният формат, който отговаря на всички горенаписани общи изисквания. PDF е отворен, де факто, публикуван формат, създаден от компанията Адоуб Системс Инкорпорейтид (<http://www.adobe.com>). Съществуват няколко доставчици на софтуер за създаване на документи във формат PDF.

За PDF-файловете има следните изисквания:

- файловете трябва да се разчитат от Acrobat Reader, версия 5.0 и по-висока.
- силно предпочитани са PDF-файлове, създадени от електронен източник на документа, вместо онези от сканиран хартиен източник, тъй като първите осигуряват всички възможности за търсене и копиране-поставяне на части от текста за ползващите документа оценители (за повече подробности виж Допълнение 1)
 - прегледи в CTD Модул 2 трябва винаги да се извличат от електронен източник на документа
 - ако сканирането е неизбежно, трябва да балансирате четивността спрямо размера на файла; препоръчва: резолюция 300 dpi (за фотографии до 600 dpi), избягвайте черно-бяло или цветно, където е възможно, използвайте само компресиращи техники без загуба (lossless)
 - шрифтът на текста трябва да е от такъв тип, цвят и размер, който да позволява лесно разчитане на документа на екран (1024x768 точки) и след отпечатване; примери за силно препоръчвани типове шрифтове са типовете Times New Roman, размер 12, черен; Arial, размер 10, черен (цветни шрифтове не се препоръчват)
 - всички използвани шрифтове в документа трябва да се съдържат в стандартно поддържаните шрифтове от програмите Adobe 5.0 или MSoffice 97 или по-висока версия.

- опитайте да избягвате цветовете колкото се може повече, но ако се използват цветовете различни от черно, преди подаване на документа сте длъжни да пробвате дали се отпечатва добре

- площта за отпечатване на страниците трябва да отговаря на хартиен лист с размер А4; ръбовете (полетата) трябва да допускат подвързване без да се засяга текста (gutter 0.5 cm)

- таблици, ориентирани по дължина на листа (landscape) трябва автоматично да излизат по същия начин на екрана

Допълнителни подробности относно оформянето на PDF-файловете, включително за по-добро представяне на таблици, може да прочетете в ICH eCTD Specification Document, Допълнение 7.

6. Опазване на данните

Въпросът за опазването на носителя на данни има няколко страни. Физическата безопасност на носителя по време на неговото пренасяне/прехвърляне е отговорност на подателя. Щом бъдат получени от ИАЛ, за тяхната охрана и цялост носи отговорност само ИАЛ. Във връзка с това, трябва да се отбележи, че ИАЛ е въвела собствена система за сигурност. Нейната цел е наред с всички останали съответни мерки, да предотврати загубата, неупълномощеното копиране и/или достъпа или кражбата на представената информацията за лекарствени продукти както в хартиен, така и в електронен вид, която се разпространява в границите на ИАЛ.

6.1 Защита с парола

Във връзка с безопасността по време на пренасяне/прехвърляне на носителя се приемат еднократни настройки за сигурност или защита с парола при електронното подаване от заявителя в ИАЛ. Тази защита се приема само ако се използва една парола за защита на цялата информация. Не се разрешава защита на ниво файлове. След постъпване в ИАЛ, тези настройки трябва да могат да се премахнат и от този момент нататък само ИАЛ е отговорна за поддържане на целостта на подадените файлове.

Подаваните носители CD или DVD не трябва да са зареждащи (bootable) или да имат автоматично стартиращи се програми.

6.2 Защита от вируси

Подателят е длъжен преди подаване на информацията да се увери, че подаваната информация и нейния носител не съдържа вируси. Проверката трябва да се извърши с актуална и добра антивирусна програма.

След получаването им в ИАЛ, ще бъде извършена подобна антивирусна проверка. Ако бъде открит вирус подаденото електронно досие няма да бъде прието.

6.3 Електронни подписи

Въпреки, че понастоящем в ЕС се приемат електронни подписи като законен еквивалент на ръчните такива (Директива 1999/93/ЕС), за момента автентичността на определени документи (придружаващи писма, заявления) се потвърждава само чрез хартиени копия с ръчно нанесен подпис. Докато не се разработи ясна ведомствена процедура за използването, проследяването и поддръжката на електронни подписи, за официални цели ще бъдат приемани само ръчно нанесени подписи.

7. Установяване на валидността при подаване

Валидирането на всички подадени досието във формат eCTD или поп eCTD (NeeS) ще протича на два етапа:

Техническо валидиране

- антивирусна проверка от ИАЛ
- съобразеност с общите изисквания (например изискванията за PDF-файлове, виж точка 5.2)
- съобразеност с eCTD Specification Document и/или EU Модул 1 Specification (за подробности виж част II на това Ръководство).
- съобразеност със специфични изисквания при подаване изцяло във формат PDF (поп eCTD) (за подробности виж част II на това Ръководство)
- настройки за сигурност или защита с парола на отделни файлове или групи от файлове
- други сериозни дефекти, пропуски и т.н. свързани с първоначалната обработка на електронната информация

В случай, че бъдат установени пропуски свързани с общите изисквания и други сериозни дефекти на подадените файлове, откритите несъответствия ще бъдат записани в подробен доклад, който ще бъде изпратен заедно с писмото със забележките по валидирането, ако има и такива.

За подадените досиета в eCTD няма да се допускат грешки тип А:

- *.XML файла не е генериран правилно
- съществуват нереферирани файлове
- един или няколко реферирани файла имат данни различни от тези записани в основния XML файл (XML back bone) на електронното досие.
- файл или папка съдържат знаци и символи недопустими според правилата за именуване на файловете

За по-подробна информация моля използвайте следния линк:

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

При валидирането на електронните досиета в NeeS формат се използва софтуера Belgian checker, който се предоставя на заявителите при поискване. Критериите за съответствие със спецификацията са в рамките на обобщевропейския периметър от критерии. Електронни досиета, несъответстващи на спецификацията, се считат за невалидни.

За подадените досиета в поп eCTD (NeeS) няма да се допускат грешки от шести, пети и четвърти клас.

- Грешка четвърти клас: Името на файла не е генерирано съгласно eCTD ръководството
- Грешка пети клас: Документа има разширение което е несъвместимо с eCTD формат. (например файл с разширение *.doc вместо *.rtf).

- Грешка шести клас: Документа не може да бъде проверен коректно защото е в неправилно именувана папка (non-eCTD-folder)

Същинско валидиране

- наличност на изискваните хартиени екземпляри (виж таблицата в точка 3 на този документ), както и заверен платежен документ, оригинално подписани анекси 5.4 и 5.22.
- придружаващо писмо съгласно изискванията публикувани на страницата на ИАП
- пълнотата на документацията в съответствие с изискванията на ЗЛПХМ и наредбите към него

Ако по време на техническото валидиране или по време на същинския преглед на електронната информация, бъдат открити сериозни дефекти, които са възпроизводими от оригиналното копие, както е получено от подателя, заявлението ще бъде счетено за невалидно. Примери за подобни дефекти са например значителен брой неработещи интернет-препратки, препратки към несъществуващи документи и т.н.

Като следствие, това може да доведе до сериозно забавяне на процеса на оценка.

Не е приемливо серийно подаване на различни варианти на електронни досиета към едно заявление по време на фазата на валидиране.

В случай, че електронното подаване не отговаря на горепосочените изисквания, ИАП ще се свърже със заявителя.

8. Процедура по изпращане на електронната информация

8.0 Времето на подаване на eCTD секвенциите

Осигуряването на необходимата информация по времена процедурата зависи от спецификата на самата процедура и оценката на документацията. Поради особеността на сроковете, които се спазват по време на хода на MRP/DCP процедурите възниква необходимост част от информацията да бъде предоставяна на хартия вместо на електронен носител.

Подаване на заявление

Първоначалната документация трябва да бъде подадена в eCTD формат като секвенция (sequence) 0000.

Валидационен период

Когато е открита грешка по време на техническото валидиране на електронната информация в съответната секвенция, то тя няма да се качва в системата за преглед и оценка (EiY), а заявителя трябва да подаде отново същата електронна информация в секвенция отговаряща на изискванията.

Когато са открити липси по време на валидирането, заявителя не трябва да представя липсващите документи, чрез заменяне на първоначално подадената секвенция (0000).

Например, ако е открита липса на документ или грешка в документ в секвенция 0000, то липсващата или правилната информация трябва да бъде включена и изпратена със секвенция 0001, а не с подмяна на секвенция 0000. Само в случай на грешки открити при техническото валидиране се допуска замяна на вече подадена секвенция, тоест първоначалната секвенция 0000 може да бъде заместена с друга такава с номер 0000.

Секвенция 0001 също така може да бъде използвана за да се отстранят малки техническите грешки, които не възпрепятстват качването в системата за преглед и оценка (EiY), но са били открити при техническото валидиране на секвенция 0000.

Ако заявителя реши да отговори на валидационните въпроси чрез изпращане на хартиено копие, от с оглед продължавана на жизнения цикъл на досието, след завършване на валидационната фаза, новите и допълнителните документи както и отговорите на всички въпросите трябва да бъдат представени в съответната секвенция.

Когато жизнения цикъл на досието на лекарствения продукт стартира с подновяване или с промяна, инициращата секвенция трябва да носи номер 0000.

По време на процедурата

За MRP, отговорите на ден 50 трябва да се изпратят чрез съответната секвенция. Ако това е технически невъзможно за заявителя, то отговорите могат да бъдат изпратени в хартиен вариант или на електронен носител като е запазена еCTD структурата на досието, но без index.xml.

След завършването на процедурата (за MRP след ден 90), заявителя трябва да изпрати пълната секвенция осигуряваща запазването на жизнения цикъл на досието.

За DCP, отговорите за ден 105 трябва да се изпратят чрез съответната секвенция. Ако това е технически невъзможно за заявителя, то отговорите могат да бъдат изпратени в хартиен вариант или на електронен носител като е запазена еCTD структурата на досието, но без index.xml.

След завършването на процедурата (за DCP след ден 210), заявителя трябва да изпрати пълната секвенция осигуряваща запазването на жизнения цикъл на досието..

След процедурата

След завършването на MRP/DCP, заявителя трябва да изпрати окончателно одобрените преведени текстове на КХП, ЛП и макета на опаковката като една или няколко еCTD секвенция/и за да се продължи жизнения цикъл на досието и националните текстове.

8.1 Адрес на изпращане

Електронни носители изпращайте на адрес:

Изпълнителна Агенция по лекарствата
Бул. Янко Сакъзов 26
1504, София, България

The Bulgarian Drug Agency
26, Yanko Sakazov Blvd.
1504, Sofia, Bulgaria

8.2 Опаковане и надписване

Комплектите с електронна информация трябва да се подадат едновременно с тези на хартия.

Електронните носители следва да са опаковани подходящо, за предпазване от увреждане на носителите и съдържанието му.

Пратката, съдържаща електронното досие трябва да включва придружаващото писмо (виж по-долу). Всички включени носители трябва да са подходящо обозначени, както са описани в придружаващото писмо.

8.3 Придружаващо писмо

8.3.1 Ново заявление

Придружаващото писмо трябва да съдържа ръчен подпис и следната информация:

Обща информация:

- Търговско име на лекарствения продукт.
- Име на активното(ите) вещество(а) и АТС код.
- Съответният номер според вида на процедурата:
 - за MRP/DCP номера на процедурата
 - за NP входящия номер при подаване на документацията.
- Законова основа на досието.
- Европейски референтен лекарствен продукт (ако се налага).
- Информация дали концентрацията(ите) и/или фармацевтичната форма(и) и/или показанието(ята) на референтния лекарствен продукт се различава между референтната и засегнатата(тите) страни (ако се налага).
 - Потвърждение за наличие на идентични досиета в референтната и засегнатите страни.
 - Информация относно това дали се подават multiple/duplicate applications, дори и в случаи, когато дубликатите не се подават едновременно. Когато вторите се подават по-късно, трябва да са придружени с препратка към първото подаване.
 - Описание на приложените документи.
 - Информация дали предстои прехвърляне на собствеността на притежателя на разрешението за употреба на лекарствения продукт като национална мярка след приключване на процедурата.
 - Информация за платени такси.
 - Декларация от заявителя, че електронните копия на документите в досието са идентични с подадените оригинални документи на хартиен носител ако има такива.
 - Номер на секвенцията (съобразен с eCTD Specification Document), т.е. 0000 в случай на ново заявление

Специфична информация относно електронното съдържание на подадената пратка:

- Броя носители за всеки комплект
- Описание на носителите
- Декларация от заявителя, че електронното подаване е структурирано съобразно с ICH Granularity Document
 - Декларация от заявителя, че всички данни са представени както на хартиен, така и на електронен носител и че информацията на двата носителя е идентична.

- Декларация от заявителя, че подаваната информация и нейния носител не съдържа вируси..

8.4 Носители

Подателите трябва да осигуряват електронната информация на възможно най-малкия възможен брой носители, съответно съобразено с размера на информацията. Понастоящем както CD-ROM така и DVD ISO 9660 се считат за приемлив стандарт за носители. Ако се налага подаване на повече от един CD-ROM или DVD, избягвайте пренасянето на съдържание на част или на модул от дадено досие от един CD-ROM или DVD на друг.

ИАЛ не приема флопи-дискети.

8.5 Архивно и работно копие

След получаване на носителите, ще бъде направено тяхно работно копие, за работа с него във ведомствената мрежа на ИАЛ. Получените оригинални носители ще бъдат съхранявани като официално архивно копие.

8.6 Въпроси

Всякакви въпроси, възникнали преди или след подаване на електронната информация, може да изпращате на следния електронен пощенски адрес info@bda.bg, със задължителен текст в началото на писмото 'electronic submission'.

9. Обобщение на някои важни изисквания

- Възможно е изцяло електронно подаване на актуалната информация, но със задължително хартиено копие на придружаващото писмо, което да е ръчно подписано и/или (вариант) заявление съобразени с изискванията на това ръководство.

- ИАЛ предпочита електронно подаване на информацията, както и един по-нататъшен подход "само в електронен вид" ("веднъж-електронно-винаги-електронно"), докато трае жизнения цикъл на даден лекарствен продукт.

- Преминването от подаване само на хартия към електронно подаване може да се извърши на всеки етап от жизнения цикъл на даден лекарствен продукт. Веднъж щом преминете на електронно подаване е строго препоръчително да подавате по-нататъшната кореспонденция за съответния лекарствен продукт отново в електронен вид. Докато трае преходният период до 01.01.2009 г., ИАЛ ще приема промени в електронния формат на изцяло PDF-досиета (поп eCTD) към формат eCTD на досието, за времето на жизнения цикъл на продукта. Ако подаването е във формат eCTD, ИАЛ предпочита по-нататъшното подаване отново да е в същия формат.

- За формат eCTD, съществуват някои етапи в процедурите, при които подаването в този формат може да е затруднено, поради времеви ограничения, например по време на приключване на децентрализирана процедура. В тези случаи ИАЛ ще приема документи подадени във формат поп eCTD (т.е. без xml-файлове и/или util folders), докато трае процедурата. След нейното приключване, фармацевтичната компания е длъжна да снабди

ИАЛ със съответния формат eCTD, за осъвременяване на жизнения цикъл на лекарствения продукт.

- Приемливи файлови формати са: PDF за описания, XML за структурирана информация и като допълнение към PDF, JPEG, PNG, SVG и GIF за графики
- Приемат се и файлове от Word, но само заедно с PDF-копие на същия документ.
- Силно предпочитани са PDF-файлове, създадени от електронен източник на документа, вместо онези от сканиран хартиен източник
- Overviews (CTD Модул 2) трябва винаги да се извличат от електронен източник на документа
- Файловете с подадените документи трябва да могат да се отварят и да се четат с хардуера на ИАЛ; няма да се приема чужд хардуер
- Подадените документи във формат PDF трябва да се разчитат от Acrobat Reader, версия 5.0 и по-висока.
- Представената в електронен формат информация трябва да е напълно идентична със същата на хартиен носител, по отношение на съдържанието.
- Приемат се само еднократни настройки за сигурност или защита с парола, заради евентуална увеличена безопасност по време на пренасяне/прехвърляне; след постъпване в ИАЛ, тези охранителни настройки или защита с парола трябва да могат да се премахнат. Тази защита се приема само ако се използва една парола за защита на цялата информация. Не се разрешава защита на ниво файлове.
- За обмяна на информация за лекарствени продукти използвайте носители CD-ROM или DVD ISO 9660.

Част II

Изисквания за специфични формати на електронното подаване

1. Нови заявления

1.1 Приемливи формати на досиетата и файловете

Моля, прочетете Част I от това Ръководство за общи указания за подаването на досиета в електронен формат.

Електронно подаване във вид NeeS трябва се придържат изцяло към начините на организация на папки и файлове указани в ICH eCTD Specification Document, (включително правилата за наименоване). Единствената разлика е, че двата съответни XML-файла, index.xml и eu-regional.xml от гръбнака на Модули 2 до 5 и Модул 1 за ЕС, както и util folder не присъстват.

Навигацията из подобни електронни текстове се основава на електронни таблици за съдържание, отметки и текстови препратки.

Първото ниво на описание трябва просто да изброява модулите на CTD според изискванията на “Notice to applicants” и да е в съгласие с Наредба 27 и приложение 20. Тук

отделните точки трябва да са обвързани чрез препратки към съответните таблици със съдържание или документи от следващите по-долни нива. Това ниво с изчерпателно съдържание трябва да представлява една страница и да се представи като отделен PDF-файл. Файлът трябва да се именува *ctd-toc.pdf*.

Второто ниво на описание трябва да представя таблица със съдържанието на всеки модул от STD. Съдържанието трябва да е обвързано с препратки само към първата страница на съответния файл. По принцип, цялата таблица трябва да се състои само от няколко страници. Файловете трябва да се именуват съответно *m1-toc.pdf*, *m2-toc.pdf*, *m3-toc.pdf*, *m4-toc.pdf* and *m5-toc.pdf* и да се намират в съответната модулна папка от най-горно ниво.

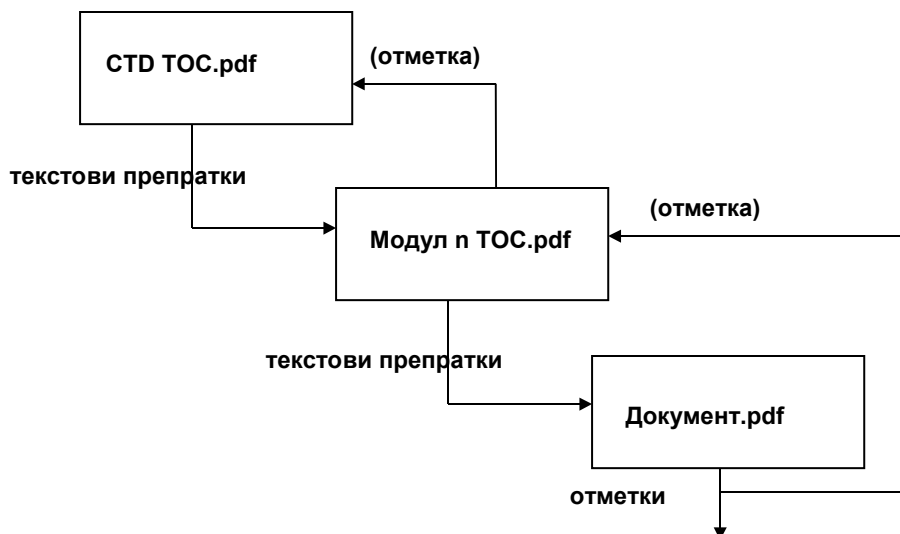
Третото ниво на описание е таблицата със съдържанието на всеки документ, в който присъства подобна таблица със съдържание. В идеалния случай таблицата трябва да е част от самия файл, заедно с останалата част от документа. За всяка точка от определен документ, която присъства в таблицата със съдържание на документа трябва да поставите бележки на съответното място, или ако няма таблица със съдържание – да поставите бележки за съответното подробно ниво на описание, обикновено това са заглавията от нива 3 и 4. Не е задължително да добавяте текстови препратки в границите на таблицата със съдържание на документа, въпреки че това ще послужи за улесняване на навигацията.

Може да осигурите и една допълнителна възможност, която да улесни навигацията из текста назад към таблицата със съдържание. Това може да стане с помощта на бележки, свързани назад с предишното ниво. Въпросната допълнителна възможност не е задължителна, но ако присъства, ще улесни прегледа и оценката.

С цел да се подобри яснотата при изключително усложнени комплексни подадени документи, би било подходящо да осигурите междинни таблици със съдържание, които да се намират между таблиците със съдържание на модула и тези със съдържанието на документа. По подобен начин, при по-малък обем на подаваните на документи (например хибридни) би било подходящо да осигурите само *ctd-toc.pdf*, който да препраща направо към документите.

На фигура 1 във вид на диаграма е показана гореописаната ситуация.

Фигура 1.



1.2 Модул 1.2: административна информация (за заявленията)

Според действащите закони в България се изисква подаването на актуалната информация относно лекарствените продукти да е на хартия. За приемливи стандарти относно електронното съхранение и работата с документи се считат файловите формати XML и PDF.

Ето защо е необходимо подписаното придружаващо писмо и заявлението да се подадат както в електронен така вид така и на хартия в три екземпляра, докато влезе в действие подходяща система за електронните подписи.

За повече подробности, моля прочетете гл. 7 от “Notice to applicants” както и Наредба 27 и приложение 20.

1.3 Модул 1.3.1: информация за продукта

При заявления във вид NeeS, трябва да подадете информацията за продукта като отделен PDF-файл. За повече подробности, моля прочетете гл. 7 от “Notice to applicants” както и Наредба 27 и приложение 20.

2. Отговори на въпроси

Организацията на подаване на електронна информация като отговор на въпросник трябва да следва същите основни принципи, които са приложени при първото подаване. Писменият отговор трябва да е според изискванията на ICH за структура на папки и файлове. В този случай писменият документ с отговора трябва да се постави в папката [име, например mydrug/m1/eu/responses]. Трябва да осигурите подходяща навигация из подадените документи, която да е според описаните в част I и т. 1.1. принципи.

3. Промени

Техническият подход, който се използва при писмените отговори, може да се използва и при подаване на документи за промени и се отнася за всяко съчетание между видовете формати на досието и файловете. Съдържанието на подобно подаване на документи трябва да следва препоръките описани в "Notice to applicants", Наредба 27 и приложение 20. ИАП предпочита основната папка на подадените документи да носи името на продукта (измисленото име) с малки букви, последвано от подпапка, име, например mydrug.

4. Подновяване

ИАП приема подновявания в електронен формат. В тези случаи на хартия се изискват 1 копие на придружителното писмо и 3 копия на заявлението за подновяване.

Допълнение 1

Ръководство за създаване на документи с текст с възможност за търсене

1. Общи

От заявителите се изисква да се уверят, че всички подавани документи притежават максимални възможности за търсене из текстовото съдържание. Документи, в които текстът предлага възможност за търсене ще улеснят оценителя на документацията, а и всеки друг потребител при намиране на конкретни понятия, а също и при копиране-поставяне на информация в друг документ, като например оценъчен доклад.

Не всички документи е необходимо да предлагат тази възможности за търсене. Допълнение 1 предлага някои насоки относно това кои текстове трябва да предлагат възможности за търсене и начините за създаване на такива файлове по подходящ начин.

1.1 Създаване на текстови файлове с възможности за търсене

PDF-файлове, който предлагат възможности за търсене из текста може да се създадат с помощта на всички програми за PDF като се изхожда от файл-източник в текстов формат (например MS Word, SAS, MS Powerpoint, Обогатени текстови файлове (RTF) и т.н.). Обикновено, ако е създаден по този начин, бъдещият файл ще има възможно най-малкия размер (измерено в килобайти или мегабайти).

Ако единствената версия на документа-източник е на хартия, то съответно единственият начин да се създаде документ с възможност за търсене из текста е да се сканира източника до превръщането му в PDF-файл и да се използва техниката на Оптично разпознаване на писмените знаци (OCR). Създадените по този начин PDF-файлове имат тенденция да са по-големи по размер, макар и със същия брой страници (от 10 до 100 пъти по-големи), а качеството на новосъздадения текст определено няма да е 100% еднакво с качеството на оригинала. От друга страна инструментите за проверка и поправка на подобни текстове са доста тежки и тромави. Поради тези причини съветваме заявителите да ползват техниката OCR само в краен случай.

Заявителя, е длъжен да се увери, че текстът на сканирания образ е четлив за потребителя. Не бива да се подават образи с лошо качество и е важно да запомните, че подобни образи ще доведат единствено до лошо качество на извлечения чрез техниката OCR текст.

2. Документи, за които е необходимо да предлагат възможности за търсене из текста

(т.е. PDF-файловете трябва да се създават от текстов източник, доколкото е възможно, например от MS Word, но ако се създават от сканиран оригинал, то е задължително да преминат през техниката OCR.)

- Ключови административни документи от Модул 1, включително придружаващото писмо, заявлението, макети на опаковката
 - Напомняме на заявителите, че ИАП не предлага влизане през интернет портал за удостоверяването на идентичността на заявителя и затова временно се изискват ръчно подписани придружаващи писма и заявления (в три екземпляра) подадени заедно с електронното досие
 - Това се отнася и за всички подобни документи представяни при подаване на pop-eCTD (NeeS) досиета.
- Всички документи от Модул 2 на досието на лекарствения продукт (неклинични прегледи и резюмета, клинични прегледи и резюмета).
 - Това се отнася и за всички подобни документи представяни при подаване на pop-eCTD досиета.
- Текста и главните таблици от всеки неклиничен или клиничен доклад, който е необходим, за да подкрепи от основните становища в подадените документи.
 - Това се отнася и за всички подобни документи представяни при подаване на pop-eCTD досиета.
- Текста на всички доклади, методи, аналитични процедури и т.н., включени в Модул 3 на досието на лекарствения продукт
 - Това се отнася и за всички подобни документи представяни при подаване на pop-eCTD досиета.
- Периодичните доклади за безопасност (ПДБ)
- Текста на плановете за управление на риска

Всеки английски превод на документ, оригинално написан на друг език (виж и по-долу точка 3)

3. Документи, за които не е необходимо да предлагат възможности за търсене из текста

(т.е. PDF-файловете трябва да се създават от текстов източник, доколкото е възможно, например от MS Word, но ако се създават от сканиран оригинал, то не е задължително да преминат през техниката OCR.)

- Всички оригинални GMP-сертификати

- Всички оригинални сертификати за анализ
- Всички разрешения за производство
- Всички сертификати за съответствие (CEP)
- Всички разрешения за производство
- Всички препратки към ползвани литературни източници, като списания, вестници и книги (освен когато са описани в библиографско приложение, като част подкрепа на становищата в документацията на лекарствения продукт).
 - Непопълнената CRF на всяко клинично проучване
 - Списъците с пациентите (ако присъства)
 - CRFs (ако присъства)
 - Всяка страница с подпис, която не съдържа друга важна информация свързана с оценката на подадената документация

Заявителите следва да се съобразят и да представят подписи на всички страници, различни от тези с ключовия текст в докладите, резюметата и т.н.