

**Phụ lục II**  
**CÁC THAY ĐỔI LỚN, THAY ĐỔI NHỎ ÁP DỤNG ĐỐI VỚI THUỐC,**  
**NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC ĐÃ ĐƯỢC CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH**  
*(Kèm theo Thông tư số /2026/TT-BYT*  
*ngày tháng năm 2026 của Bộ Y tế)*

**A. MỘT SỐ HƯỚNG DẪN CHUNG**

1. Một số khái niệm áp dụng tại Phụ lục này:

1.1. Dược điển tham chiếu gồm: Dược điển Việt Nam, Dược điển Anh (BP), Dược điển Mỹ (USP), Dược điển Châu Âu (EP), Dược điển Quốc tế (IP), Dược điển Nhật (JP).

1.2. Tiêu chuẩn chất lượng (dược chất/ tá dược/ thành phẩm) được hiểu là bao gồm các chỉ tiêu chất lượng và các mức chất lượng tương ứng kèm theo các quy trình phân tích để thử mỗi chỉ tiêu chất lượng này.

1.3. Bán thành phẩm ở dạng bulk product được hiểu là thuốc được sản xuất tới công đoạn cuối cùng trước khi đóng gói vào bao bì sơ cấp.

1.4. Các số liệu nghiên cứu độ ổn định, thẩm định quy trình phân tích, thẩm định quy trình sản xuất, nghiên cứu sinh khả dụng/ tương đương sinh học của thuốc...được thực hiện theo các hướng dẫn kỹ thuật ASEAN hiện hành ban hành kèm theo Thông tư quy định việc đăng ký thuốc.

1.5. So sánh độ hòa tan được tiến hành và đánh giá kết quả theo quy định tại các hướng dẫn SUPAC-IR và SUPAC-MR của USFDA.

2. Từ viết tắt:

MaV = Thay đổi lớn

MiV-N = Thay đổi nhỏ (chỉ yêu cầu thông báo)

MiV-PA = Thay đổi nhỏ (cần phê duyệt trước khi thực hiện)

SUPAC = Hướng dẫn của Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ về nâng quy mô sản xuất và các thay đổi sau khi cấp số đăng ký

TSE = Bệnh xẹp não có thể lây truyền sang người

BSE = Bệnh xẹp não ở bò có thể lây truyền sang người

3. Đối với thuốc, nguyên liệu làm thuốc (trừ vắc xin) đã được cấp giấy đăng ký lưu hành có những thay đổi, bổ sung **chưa được phân loại cụ thể trong phụ lục này** (trừ những trường hợp được quy định tại khoản 2 Điều 55 Luật Dược), các thay đổi liên quan đến tá dược được quy định tại các nội dung MiV-N3 và MiV-N6, các thay đổi liên quan đến dược chất và/hoặc thành phẩm được quy định tại nội dung MiV-N6 (trong trường hợp tiêu chuẩn áp dụng theo phiên bản hiện hành) **không bắt buộc cơ sở phải nộp hồ sơ đăng ký các thay đổi, bổ sung này đến Cục Quản lý Dược.**

Cơ sở phải thực hiện và lưu trữ hồ sơ tại cơ sở theo quy định đối với các nội dung thay đổi MiV-N3 và MiV-N6. Trường hợp cơ sở tự nguyện nộp hồ sơ đăng ký thay đổi bổ sung đối với các nội dung trên có thể nộp các tài liệu được quy định tại các nội dung MiV-N3, MiV-N6 tương ứng hoặc các tài liệu liên quan theo hướng dẫn của EMA hoặc US-FDA hoặc WHO;

Đối với các nội dung thay đổi, bổ sung chưa được phân loại cụ thể trong phụ lục này, cơ sở nộp hồ sơ theo hình thức thay đổi phải được phê duyệt trước khi thực hiện đối với những thay đổi liên quan đến hồ sơ kỹ thuật hoặc hình thức thay đổi thông báo đối với các thay đổi hành chính. Hồ sơ cần nộp bao gồm đơn đăng ký và các tài liệu liên quan để Cục Quản lý Dược xem xét.

**Đối với các nội dung thay đổi, bổ sung chưa được phân loại cụ thể trong phụ lục này, trường hợp cơ sở tự nguyện nộp hồ sơ thì phải được phê duyệt trước khi thực hiện đối với những thay đổi liên quan đến hồ sơ kỹ thuật hoặc hình thức thay đổi thông báo đối với các thay đổi hành chính. Hồ sơ cần nộp bao gồm đơn đăng ký và các tài liệu liên quan để Cục Quản lý Dược xem xét.**

4. Các hồ sơ cần nộp quy định tại Hướng dẫn này đều được nộp kèm đơn đăng ký theo mẫu quy định tại Thông tư đăng ký thuốc. Các nội dung của cam kết (nếu có) có thể được đưa vào nội dung của đơn đăng ký và có xác nhận theo đúng yêu cầu.

5. Cơ sở có thể nộp chung trong cùng 01 hồ sơ kèm theo đơn đăng ký chung cho nhiều sản phẩm theo mẫu quy định tại Thông tư này trong trường hợp các thuốc của cùng cơ sở đăng ký và cùng cơ sở sản xuất thành phẩm có cùng nội dung thay đổi hành chính sau (nội dung đã được phê duyệt, nội dung đề nghị thay đổi và các tài liệu nộp kèm của các thuốc hoàn toàn giống nhau trừ thông tin sản phẩm của từng thuốc): thay đổi tên và/hoặc địa chỉ cơ sở đăng ký, cơ sở đặt gia công hoặc cơ sở chuyển giao công nghệ sản xuất thuốc; thay đổi tên và/hoặc cách ghi địa chỉ cơ sở sản xuất thành phẩm; thay đổi tên và/hoặc cách ghi địa chỉ cơ sở sản xuất dược chất; thay đổi tên và/hoặc cách ghi địa chỉ cơ sở sản xuất tá dược/vỏ nang (địa điểm sản xuất không thay đổi), **thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng trong trường hợp các hàm lượng dùng chung hướng dẫn sử dụng.**

6. Đối với các thay đổi của cùng một thuốc có thể gộp chung trong cùng một hồ sơ đăng ký thay đổi bao gồm đầy đủ các tài liệu liên quan của từng nội dung theo quy định.

Trường hợp cơ sở nộp hồ sơ có các thay đổi cần được phê duyệt trước khi thực hiện và các nội dung thay đổi nhỏ chỉ yêu cầu thông báo, hồ sơ được xem xét theo thủ tục thay đổi cần được phê duyệt trước khi thực hiện.

7. Ngoài các hồ sơ cần nộp theo Hướng dẫn này, Cục Quản lý Dược có quyền yêu cầu bổ sung thêm thông tin khi thấy cần thiết.

## B. DANH MỤC CÁC NỘI DUNG THAY ĐỔI, BỔ SUNG TRONG QUÁ TRÌNH LƯU HÀNH

### I. THAY ĐỔI LỚN (MaV)

|   |   |
|---|---|
| <p><b>1. Nội dung thay đổi 1 (MaV- 1)</b></p> | <p><b>Thay đổi, bổ sung chỉ định/liều dùng/đối tượng bệnh nhân/đường dùng/bổ sung thông tin lâm sàng để mở rộng phạm vi sử dụng thuốc</b></p>   |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Là kết quả của thay đổi Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC) hoặc tài liệu tương đương (như USPI) dẫn đến thay đổi hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn</li> <li>2. Đối với trường hợp các thuốc generic khi cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng theo tờ hướng dẫn sử dụng của biệt dược gốc tại Việt Nam hoặc theo tờ hướng dẫn sử dụng đã được các cơ quan quản lý SRA phê duyệt của thuốc không có biệt dược gốc tại Việt Nam, thực hiện theo MiV-PA2</li> </ol>   |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn mới. Bảng so sánh các nội dung thay đổi của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn.</li> <li>2. Giải trình lý do thay đổi.</li> <li>3. Tài liệu tham khảo và/hoặc Báo cáo của các chuyên gia lâm sàng (nếu có).</li> <li>4. Hướng dẫn sử dụng/Tóm tắt đặc tính sản phẩm /Thông tin cho bệnh nhân được chấp thuận bởi cơ quan cấp phép lưu hành thuốc của nước sở tại hoặc nước tham chiếu cho phép thay đổi hoặc công văn của cơ quan cấp phép lưu hành thuốc của nước sở tại hoặc nước tham chiếu cho phép thay đổi/bổ sung (đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài có thay đổi dựa trên thay đổi tại nước sở tại hoặc nước tham chiếu)</li> <li>5. Tài liệu lâm sàng theo Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD) phần IV</li> <li>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>2. Nội dung thay đổi 2 (MaV-2)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung nội dung của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thay đổi này không phải là thay đổi nhỏ và không nằm trong phạm vi MaV-1.</li> <li>2. Là kết quả của thay đổi Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC) hoặc tài liệu tương đương (như USPI).</li> <li>3. Đối với trường hợp các thuốc generic khi cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng theo tờ hướng dẫn sử dụng của biệt dược gốc tại Việt Nam hoặc theo tờ hướng dẫn sử dụng đã được các cơ quan quản lý SRA phê duyệt của thuốc không có biệt dược gốc tại Việt Nam, thực hiện theo MiV-PA2</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn mới. Bảng so sánh các nội dung thay đổi của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn.</li> <li>2. Giải trình lý do thay đổi.</li> <li>3. Tài liệu tham khảo và/hoặc các tài liệu lâm sàng chứng minh.</li> <li>4. Hướng dẫn sử dụng (PI)/ Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC)/Thông tin cho bệnh nhân (PIL) được chấp thuận bởi cơ quan cấp phép lưu hành thuốc của nước sở tại hoặc nước tham chiếu cho phép thay đổi/bổ sung (đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài có thay đổi dựa trên thay đổi tại nước sở tại hoặc nước tham chiếu)</li> <li>5. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <b>3. Nội dung thay đổi 3 (MaV-3)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung cơ sở sản xuất/địa điểm sản xuất dược chất (khi không có Giấy chứng nhận tuân thủ Dược điển châu Âu (CEP))</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiêu chuẩn chất lượng dược chất không thay đổi.</li> <li>2. Trường hợp thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở sản xuất/địa điểm sản xuất của dược chất khi có Giấy chứng nhận tuân thủ Dược</li> </ol>  |

|                          |   |
|--------------------------|---|
|                          | <p>điền châu Âu (CEP) áp dụng MiV-PA4.</p> <p>3. Trường hợp có thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất, áp dụng thêm quy định tại MAV-6 hoặc MiV- PA8 hoặc MiV-N6.</p>   |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Có thể nộp một trong những tài liệu sau: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Toàn bộ các phần từ S1-S7 theo ACTD;</li> <li>b) Hồ sơ tổng thể hoạt chất bao gồm cả phần công khai và phần không công khai (phần không công khai được cơ sở sản xuất dược chất cung cấp trực tiếp cho Cục Quản lý Dược kèm theo thư cho phép tiếp cận tài liệu này);</li> <li>c) Giấy chứng nhận hoặc tài liệu kiểm tra tương đương được cấp từ một trong các nước tham chiếu quy định tại Thông tư đăng ký thuốc.</li> </ol> </li> <li>2. Bảng so sánh sự khác nhau trong quy trình sản xuất dược chất tại địa điểm sản xuất mới và địa điểm sản xuất đã được duyệt (nếu có thay đổi).</li> <li>3. Phiếu kiểm nghiệm và/hoặc số liệu phân tích lô (dưới dạng bảng so sánh) của cơ sở sản xuất dược chất trên ít nhất 02 lô pilot giữa dược chất sản xuất tại địa điểm mới và dược chất sản xuất tại địa điểm đã được duyệt.</li> </ol> <p>Đối với trường hợp thuốc được công bố có chứng minh tương đương sinh học, bảng so sánh phân tích lô phải bao gồm cả các chỉ tiêu chất lượng có trong tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất và các chỉ tiêu chất lượng không có trong tiêu chuẩn nhưng đã được thiết lập trong quá trình nghiên cứu phát triển thành phẩm (là các chỉ tiêu đã được mô tả tại phần P2. Phát triển dược học trong hồ sơ đăng ký thuốc, ví dụ: kích thước tiểu phân, dạng thù hình, trạng thái hydrat hoá/solvat hoá, đặc tính hòa tan, khối lượng riêng biểu kiến, độ trơn chảy của dược chất) kèm theo tài liệu chứng minh nếu cần.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi thay đổi đối với trường hợp thuốc đã được công bố có tài liệu chứng minh tương đương sinh học.</li> <li>5. Thư cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm về việc tiến hành nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm được sản</li> </ol> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>xuất từ dược chất sản xuất tại địa điểm mới ở điều kiện dài hạn và điều kiện lão hóa cấp tốc và sẽ báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành, đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</p> <p>6. Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất dược chất chứng minh cơ sở đáp ứng thực hành tốt sản xuất nguyên liệu làm thuốc theo quy định tại khoản 7 Điều 22 Thông tư này.</p> <p><i>Trường hợp nguyên liệu đã có Giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam, không yêu cầu tài liệu quy định tại khoản 1, 6 mục này.</i></p> <p>7. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p> |
| <p><b>4. Nội dung thay đổi 4 (MaV-4)</b></p> | <p><b>Thay đổi địa điểm sản xuất:</b></p> <p>a) Bán thành phẩm ở dạng bulk product;</p> <p>b) Thuốc thành phẩm.</p>   |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Không áp dụng cho những thay đổi liên quan đến cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô hoặc địa điểm chỉ xuất xưởng lô.</li> <li>2. Cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm/ bán thành phẩm ở dạng bulk product không thay đổi.</li> <li>3. Địa điểm sản xuất mới phải đạt GMP theo quy định phù hợp với dạng bào chế của thuốc. Đối với thuốc sản xuất tại Việt Nam, địa điểm sản xuất mới phải đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc.</li> <li>4. Thay đổi cơ sở/ địa điểm cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô áp dụng MiV-PA3.</li> <li>5. Nếu có thay đổi về quy trình sản xuất, áp dụng thêm MaV-9 hoặc MiV-PA20.</li> </ol>               |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài: CPP hoặc giấy chứng nhận GMP chứng minh địa điểm sản xuất mới phù hợp để được sản xuất dạng bào chế của thuốc.</li> <li>2. Bảng so sánh số liệu phân tích lô giữa ít nhất 02 lô sản xuất (hoặc 01 lô sản xuất và 02 lô pilot) của thuốc thành phẩm/ bán thành phẩm ở dạng bulk product sản xuất tại địa điểm mới và 03</li> </ol>  |

lô sản xuất cuối cùng của thuốc thành phẩm/ bán thành phẩm ở dạng bulk product sản xuất tại địa điểm đã được duyệt.

Số liệu phân tích lô cho 02 lô sản xuất tiếp theo của thuốc thành phẩm/ bán thành phẩm ở dạng bulk product tại địa điểm mới phải sẵn có để cung cấp khi có yêu cầu. Trong quá trình phân tích lô, nếu có kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng phải có báo cáo đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.

3. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.
4. Kế hoạch thẩm định và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất thuốc thành phẩm/ bán thành phẩm ở dạng bulk product tại địa điểm mới.
5. Đối với các thuốc có dạng bào chế rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan giữa các thuốc thành phẩm/ bán thành phẩm ở dạng bulk product trước và sau khi có thay đổi.
6. Công thức bào chế đã được duyệt của thuốc thành phẩm.
7. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.
8. Tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất.
9. Nghiên cứu ảnh hưởng của thời gian lưu trữ bán thành phẩm ở dạng bulk product trong quá trình bảo quản và vận chuyển từ nơi sản xuất bán thành phẩm đến nơi đóng gói sơ cấp (nếu có)
10. Đối với cơ sở sản xuất bán thành phẩm ở dạng bulk product theo hợp đồng, thư chỉ định và cho phép sản xuất thuốc bán thành phẩm ở dạng bulk product tại địa điểm mới trong đó nêu rõ các công đoạn nào của quy trình sản xuất được thực hiện tại địa điểm này.
11. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).

|  |  |
|--|--|
| <p><b>5. Nội dung thay đổi 5 (MaV-5)</b></p> | <p><b>Thay đổi, bổ sung cơ sở đóng gói/địa điểm đóng gói sơ cấp (tiếp xúc trực tiếp với thuốc) đối với thuốc vô khuẩn</b></p>  |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Không có sự thay đổi nào ngoại trừ thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở đóng gói/địa điểm đóng gói sơ cấp.</li> <li>2. Đối với thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở đóng gói/địa điểm đóng gói sơ cấp thuốc không vô khuẩn, thực hiện theo nội dung MiV-PA 44</li> </ol>   |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mẫu nhãn và hoặc tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật các thông tin mới (nếu có).</li> <li>2. <b>Đối với thuốc đóng gói tại nước ngoài: CPP hoặc giấy chứng nhận GMP chứng minh cơ sở đóng gói/địa điểm đóng gói mới phù hợp để được đóng gói sơ cấp dạng bào chế của thuốc.</b></li> <li>3. Đối với cơ sở đóng gói theo hợp đồng, thư chỉ định và cho phép được đóng gói sơ cấp thuốc thành phẩm tại cơ sở mới/địa điểm mới có nêu cụ thể về công đoạn đóng gói được tiến hành tại cơ sở mới/địa điểm mới của cơ sở đóng gói.</li> <li>4. Kế hoạch thẩm định và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình đóng gói sơ cấp thuốc thành phẩm tại cơ sở mới/địa điểm mới.</li> <li>5. Nghiên cứu ảnh hưởng của thời gian lưu trữ đối với bán thành phẩm ở dạng bulk product trong quá trình bảo quản và vận chuyển từ nơi sản xuất bán thành phẩm đến nơi đóng gói sơ cấp mới (nếu có).</li> <li>6. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>7. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>6. Nội dung thay đổi 6 (MaV-6)</b></p> | <p><b>Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)] và/ hoặc thuốc thành phẩm thuộc các trường hợp sau:</b></p> <p><i>a) Mở rộng giới hạn của chỉ tiêu chất lượng;</i></p> <p><i>b) Bỏ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng.</i></p>   |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Quy trình phân tích không thay đổi hoặc thay đổi rất ít (không cần thiết phải tiến hành thẩm định lại quy trình phân tích).</li> <li>2. Không áp dụng đối với các trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất/ thuốc thành phẩm là tiêu chuẩn theo dược điển tham chiếu.</li> <li>3. Tham khảo MiV-PA12 nếu thay đổi này dẫn đến việc xem xét lại CEP.</li> <li>4. Thay đổi này không phải là kết quả của những tác động ngoài dự kiến xảy ra trong quá trình sản xuất hoặc liên quan đến độ ổn định.</li> </ol>  |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                     | <p><b>(a) <u>Mở rộng giới hạn của chỉ tiêu chất lượng</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giải trình về lý do đề nghị thay đổi kèm theo các dữ liệu khoa học để chứng minh.</li> <li>2. Bảng so sánh sự thay đổi giữa tiêu chuẩn chất lượng mới của dược chất/thuốc thành phẩm và tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất/ thuốc thành phẩm có in đậm các nội dung thay đổi.</li> <li>3. Tiêu chuẩn chất lượng mới của dược chất/ thuốc thành phẩm.</li> <li>4. Phiếu kiểm nghiệm và/hoặc số liệu phân tích lô của dược chất /thuốc thành phẩm đối với tất cả các chỉ tiêu chất lượng trong tiêu chuẩn chất lượng mới tiến hành trên 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất).</li> <li>5. Số liệu độ ổn định của dược chất/ thuốc thành phẩm theo tiêu chuẩn chất lượng mới (đối với dược chất) và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành mới (đối với thuốc thành phẩm) và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng đồng thời</li> </ol> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</p> <p>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p> <p><b>(b) <u>Bỏ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng</u></b></p> <p>1. Cung cấp các tài liệu từ D1- D4.</p> <p><del>2. Phiếu kiểm nghiệm dược chất/thuốc thành phẩm theo tiêu chuẩn chất lượng mới (đối với dược chất) và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành mới (đối với thuốc thành phẩm).</del></p> <p>3. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p> |
| <p><b>7. Nội dung thay đổi 7 (MaV-7)</b></p> | <p><b>Thay đổi, bổ sung cỡ lô đối với thuốc thành phẩm vô khuẩn</b></p>   |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>             | <p>1. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất.</p> <p>2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</p> <p>3. Công thức bào chế thuốc thành phẩm không thay đổi.</p>  |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                     | <p>1. Kế hoạch thẩm định quy trình sản xuất và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất của ít nhất 03 lô sản xuất theo cỡ lô mới.</p> <p>2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất giữa cỡ lô đã được duyệt và cỡ lô mới.</p> <p><b>3. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) hoặc phiếu kiểm nghiệm (CoA) của ít nhất 02 lô sản xuất của thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi</b></p> <p>4. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</p> <p>5. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và</p>   |

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
|                                       | <p>báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành, đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</p> <p>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p>   |
| <b>8. Nội dung thay đổi 8 (MaV-8)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung cỡ lô đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Áp dụng đối với thay đổi cỡ lô lớn hơn 10 lần so với cỡ lô đã được duyệt. Đối với thay đổi cỡ lô dưới hoặc bằng 10 lần cỡ lô đã được duyệt, xem MiV-PA13.</li> <li>2. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất.</li> <li>3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kế hoạch thẩm định quy trình và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất của ít nhất 03 lô sản xuất theo cỡ lô mới.</li> <li>2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất giữa cỡ lô đã được duyệt và cỡ lô mới.</li> <li>3. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) giữa ít nhất 01 lô sản xuất thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và 01 lô sản xuất thuốc thành phẩm trước khi có thay đổi kèm theo thư cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm và cơ sở đăng ký sẽ nộp dữ liệu phân tích lô cho một lô sản xuất đầy đủ kế tiếp.</li> <li>4. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>5. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</li> <li>6. Đối với các dạng bào chế rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh</li> </ol> |

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
|                                       | <p>biểu đồ hòa tan trên ít nhất 01 lô sản xuất giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.</p> <p>7. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p>  |
| <b>9. Nội dung thay đổi 9 (MaV-9)</b> | <b>Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Địa điểm sản xuất không thay đổi. Nếu thay đổi địa điểm sản xuất, áp dụng thêm MaV-4.</li> <li>2. Thay đổi này không ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc.</li> <li>3. Thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm không vô khuẩn áp dụng theo MiV-PA20.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mô tả quy trình sản xuất mới và giải trình về mặt kỹ thuật các lý do đề nghị thay đổi.</li> <li>2. Kế hoạch thẩm định quy trình và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất mới.</li> <li>3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. Hoặc, có thể thay bằng tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành dự kiến của thuốc thành phẩm để chứng minh thuốc được sản xuất theo quy trình sản xuất mới ít nhất là tương đương hoặc tốt hơn về mặt chất lượng, an toàn và hiệu quả so với thuốc sản xuất theo quy trình sản xuất cũ.</li> <li>4. Bảng so sánh số liệu phân tích lô trên tối thiểu 01 lô sản xuất giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.</li> <li>5. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất cứ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>6. Đối với các dạng bào chế rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có</li> </ol> |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>thay đổi.</p> <p>7. Giải trình các căn cứ khoa học của việc không nộp số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi (đối với các thuốc đã được cấp số đăng ký là thuốc có chứng minh tương đương sinh học).</p> <p>8. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p>  |
| <p><b>10. Nội dung thay đổi 10 (MaV-10)</b></p> | <p><b>Thay đổi loại hoặc lượng tá dược</b></p> <p><i>a) Đối với dạng bào chế giải phóng ngay dùng đường uống (ở mức 2 và 3, Phần III (Thành phần và công thức)- hướng dẫn SUPAC-IR);</i></p> <p><i>b) Đối với dạng bào chế giải phóng biến đổi dùng đường uống;</i></p> <p><i>c) Đối với các dạng bào chế đặc biệt khác như các chế phẩm vô khuẩn.</i></p>  |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                | <p>1. Các chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng tương ứng trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi, trừ việc cập nhật thông tin về mô tả hình thức mới của thuốc (nếu có thay đổi hình thức thuốc).</p> <p>2. Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi thay đổi đạt quy định theo SUPAC-IR hoặc SUPAC-MR.</p> <p>3. Thay thế một tá dược bằng một tá dược khác tương đương về các đặc tính sử dụng (có cùng chức năng).</p> <p>4. Đối với những thay đổi khác về loại hoặc lượng tá dược của dạng bào chế giải phóng ngay dùng đường uống và các dạng bào chế không đặc biệt khác, xem MiV-PA15.</p> <p><i>Trường hợp thay đổi loại tá dược, nhà sản xuất tá dược phải có thêm:</i></p> <p>5. Cơ sở sản xuất tá dược đáp ứng thực hành tốt sản xuất nguyên liệu làm thuốc (GMP) (thực hiện theo lộ trình quy định).</p> |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giải trình về đề nghị thay đổi bằng tài liệu phát triển dược học phù hợp.</li> <li>2. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành, đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>3. Đối với các thuốc có dạng bào chế rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan trên ít nhất 01 lô pilot/ lô sản xuất đại diện giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.</li> <li>4. Giải trình các căn cứ khoa học của việc không nộp số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi (đối với các thuốc đã được cấp số đăng ký là thuốc có chứng minh tương đương sinh học)</li> <li>5. Bảng so sánh công thức bào chế đã được duyệt lần đầu tiên và công thức bào chế đề nghị thay đổi có in đậm các nội dung thay đổi, trong đó lượng từng thành phần được thể hiện dưới dạng phần trăm khối lượng trên tổng khối lượng các thành phần trong công thức</li> <li>6. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi trong đó đã cập nhật các thay đổi về mô tả hình thức mới của thuốc (trong trường hợp có thay đổi mô tả hình thức thuốc).</li> <li>7. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) trên ít nhất 02 lô sản xuất (hoặc 01 lô sản xuất và 02 lô pilot) giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi thay đổi.</li> <li>8. Tiêu chuẩn chất lượng của tá dược mới (nếu khi thay đổi có sử dụng tá dược chưa có trong công thức bào chế đã được duyệt).</li> <li>9. Đối với tá dược có nguồn gốc từ động vật nhai lại, yêu cầu nộp giấy chứng nhận không có TSE hoặc BSE do cơ quan quản lý thú y có thẩm quyền cấp.</li> <li>10. Công thức lô sản xuất mới.</li> <li>11. Kế hoạch thẩm định và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất thuốc thành phẩm sau khi thay đổi trên ít nhất 03 lô sản xuất.</li> <li>12. Các phần từ P3.1- P3.4 theo ACTD đã cập nhật các thay đổi phù</li> </ol> |
|--------------------------|---|

|   |   |
|---|---|
|   | <p>hợp với công thức bào chế mới.</p> <p>13. Giải trình phù hợp kèm theo các số liệu thực nghiệm chứng minh (nếu cần) về việc các thay đổi trong công thức bào chế này không làm ảnh hưởng đến kết quả của các quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. Nếu thay đổi trong công thức bào chế này dẫn đến việc phải thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm, yêu cầu tham chiếu MiV-PA27 để bổ sung các tài liệu theo quy định.</p> <p>14. Đối với những thay đổi về loại và lượng chất bảo quản, kết quả của chỉ tiêu hiệu quả bảo quản (PET) ở nồng độ chất bảo quản thấp nhất (nếu có).</p> <p>15. Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất tá dược mới theo quy định tại khoản 7 Điều 22 Thông tư này. Không yêu cầu tài liệu này đối với tá dược đã có Giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam.</p> <p>16. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p> |
| <p><b>11. Nội dung thay đổi 11 (MaV-11)</b></p> | <p><b>Thay đổi khối lượng màng bao viên nén hoặc khối lượng và/hoặc kích cỡ vỏ nang đối với thuốc giải phóng biến đổi dùng đường uống</b></p>   |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                | <ol style="list-style-type: none"> <li>Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan giữa thuốc thành phẩm trước và sau khi thay đổi đạt yêu cầu theo SUPAC-MR.</li> <li>Các chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng tương ứng trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi, trừ việc cập nhật thông tin về mô tả hình thức mới của thuốc (nếu có thay đổi hình thức thuốc)</li> <li>Thay đổi khối lượng màng bao viên nén hoặc khối lượng và/hoặc kích cỡ vỏ nang đối với dạng thuốc rắn giải phóng ngay dùng đường uống, xem MiV-PA16.</li> </ol>   |
| <p>Hồ sơ cần</p>                                | <ol style="list-style-type: none"> <li>Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan trên ít nhất 01 lô pilot/lô sản xuất</li> </ol>  |

|  |  |
|--|--|
| nộp (D)                                  | <p>giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Giải trình các căn cứ khoa học của việc không nộp số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi (đối với các thuốc đã được cấp số đăng ký là thuốc có chứng minh tương đương sinh học).</li> <li>3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm sau khi thay đổi trong đó đã cập nhật các thay đổi về mô tả hình thức mới của thuốc (trong trường hợp có thay đổi mô tả hình thức thuốc).</li> <li>4. Cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm và cơ sở đăng ký về việc thay đổi này không làm ảnh hưởng đến quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</li> <li>5. Công thức bào chế cho 01 đơn vị liều và công thức lô sản xuất đã được duyệt và sau khi có thay đổi.</li> <li>6. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>7. Phần P3.1- P3.4 theo ACTD đã cập nhật các thay đổi phù hợp với công thức bào chế mới.</li> <li>8. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <b>12. Nội dung thay đổi 12 (MaV-12)</b> | <p><b>Thay đổi liên quan đến bao bì đóng gói sơ cấp của thuốc thành phẩm vô khuẩn áp dụng đối với các trường hợp sau:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>Thay đổi thành phần và lượng các thành phần trong chất liệu bao bì đóng gói đã được duyệt và/ hoặc</i></li> <li>b) <i>Thay đổi loại bao bì đóng gói và/ hoặc</i></li> <li>c) <i>Bổ sung thêm chất liệu bao bì đóng gói.</i></li> </ol>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</li> <li>2. Thay đổi liên quan đến bao bì đóng gói sơ cấp đối với thuốc</li> </ol>   |

|  |  |
|--|--|
|  | thành phẩm không vô khuẩn, xem MiV-PA28.   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kế hoạch thẩm định và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất và quy trình tiệt khuẩn khi sử dụng bao bì đóng gói sơ cấp mới trong sản xuất thuốc thành phẩm.</li> <li>2. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm trong bao bì đóng gói sơ cấp mới và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>3. Bằng chứng chứng minh không có sự tương tác giữa thuốc và bao bì đóng gói sơ cấp mới.</li> <li>4. Bảng so sánh về tiêu chuẩn chất lượng giữa bao bì đóng gói sơ cấp mới và bao bì đóng gói sơ cấp đã được duyệt.</li> <li>5. Các số liệu khoa học chứng minh sự phù hợp của việc sử dụng bao bì đóng gói sơ cấp mới (số liệu so sánh về tính thấm giữa bao bì đóng gói sơ cấp mới và bao bì đóng gói sơ cấp đã được duyệt đối với các thông số hàm ẩm, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>)</li> <li>6. Các phần P3 và P7 theo ACTD đã cập nhật các nội dung thay đổi tương ứng.</li> <li>7. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm</li> <li>8. Mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi).</li> <li>9. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <b>13. Nội dung thay đổi 13 (MaV-13)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung quy cách đóng gói thuốc thành phẩm trong bao bì sơ cấp và, hoặc thay đổi hình dạng hoặc kích thước đồ bao gói sơ cấp hoặc hệ thống đóng kín đối với thuốc vô khuẩn dạng rắn và dạng dung dịch.</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Không ảnh hưởng đến tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm, ngoại trừ thay đổi trong mô tả quy cách đóng gói của thuốc thành phẩm.</li> </ol>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Quy cách đóng gói mới phù hợp với liều dùng và thời gian sử dụng đã được duyệt trong hướng dẫn sử dụng.</li> <li>3. Chất liệu bao bì đóng gói không thay đổi.</li> <li>4. Thay đổi hoặc bổ sung quy cách đóng gói thuốc thành phẩm trong bao bì sơ cấp và/hoặc thay đổi hình dạng hoặc kích thước đồ bao gói sơ cấp hoặc hệ thống đóng kín của thuốc không vô khuẩn, xem MiV-PA30.</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chứng minh sự phù hợp giữa quy cách đóng gói mới với liều dùng và thời gian sử dụng đã được duyệt trong hướng dẫn sử dụng.</li> <li>2. Số liệu thăm định quy trình sản xuất, hệ thống đóng kín và tiệt khuẩn.</li> <li>3. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm trong các quy cách đóng gói sơ cấp mới và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>4. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm</li> <li>5. Mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi/ bổ sung).</li> <li>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <b>14. Nội dung thay đổi 14 (MaV-14)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung dung môi, dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng thuốc</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thay đổi này không gây ra bất kỳ thay đổi nào về dạng bào chế, liều dùng, chỉ định, cách dùng của thuốc.</li> <li>2. Bỏ bớt dung môi, dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng thuốc, xem MiV-PA18.</li> <li>3. Nếu có thay đổi hạn dùng và/hoặc điều kiện bảo quản thuốc sau khi mở nắp và/hoặc sau khi pha với các dung môi, dung dịch mới, xem MaV-15/MiV-PA34 và/hoặc MaV-16/MiV-PA35 để</li> </ol>  |

|  |   |
|--|---|
|  | cung cấp các tài liệu phù hợp với từng loại thay đổi tương ứng.   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nộp toàn bộ phần P theo ACTD đối với dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng mới và nộp phần S theo ACTD đối với các thành phần có tác dụng dược lý trong dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng mới nếu đây là các thành phần chưa có trong công thức bào chế của các dung dịch hòa tan/phân tán/ pha loãng đã được duyệt. Nộp tiêu chuẩn chất lượng của dung môi mới (nếu có sử dụng dung môi mới).</li> <li>2. Tài liệu pháp lý chứng minh cơ sở sản xuất/ địa điểm sản xuất dung môi/ dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng mới đạt GMP phù hợp với các dạng bào chế này (nếu các dung môi, dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng mới được sản xuất tại cơ sở sản xuất/ địa điểm sản xuất mới).</li> <li>3. Mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi/ bổ sung).</li> <li>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <b>15. Nội dung thay đổi 15 (MaV-15)</b> | <p><b>Tăng hạn dùng thuốc thành phẩm:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/ hoặc</li> <li>b) Sau khi mở nắp lần đầu và/ hoặc</li> <li>c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.</li> </ol>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Đối với (a) &amp; (b) - Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</li> <li>2. Đối với (c) - Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.</li> <li>3. Đối với trường hợp giảm hạn dùng thuốc thành phẩm, xem MiV-PA34.</li> </ol>  |

|  |  |
|--|--|
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Số liệu độ ổn định dài hạn của thuốc thành phẩm phù hợp với hạn dùng mới tương ứng cho ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) kèm theo các kết quả thử nghiệm vi sinh vật phù hợp trong các trường hợp:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc</li> <li>b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc</li> <li>c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng</li> </ol> </li> <li>2. Thuyết minh về mặt kỹ thuật các lý do cho đề nghị thay đổi này.</li> <li>3. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm</li> <li>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <p><b>16.Nội dung thay đổi 16 (MaV-16)</b></p> | <p><b>Thay đổi điều kiện bảo quản thuốc thành phẩm (ít khắc nghiệt hơn điều kiện bảo quản đã phê duyệt):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc</i></li> <li>b) <i>Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc</i></li> <li>c) <i>Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.</i></li> </ol>  |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Đối với (a) &amp; (b) - Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</li> <li>2. Đối với (c)- Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.</li> <li>3. Đối với thay đổi điều kiện bảo quản thuốc thành phẩm (khắc nghiệt hơn so với điều kiện bảo quản đã được chấp thuận), xem MiV-PA35.</li> </ol>  |

|   |  |
|---|--|
| Hồ sơ cần nộp (D)                       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Số liệu độ ổn định dài hạn của thuốc thành phẩm ở điều kiện bảo quản mới phù hợp với hạn dùng đã được duyệt tương ứng của ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) kèm theo các kết quả thử nghiệm vi sinh vật phù hợp trong các trường hợp: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc</li> <li>b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc</li> <li>c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng</li> </ol> </li> <li>2. Thuyết minh về mặt kỹ thuật các lý do cho đề nghị thay đổi này.</li> <li>3. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm</li> <li>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung)</li> </ol> |
| <b>17.Nội dung thay đổi 17 (MaV-17)</b> | <b>Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất dược chất (khi không có Giấy chứng nhận tuân thủ Dược điển châu Âu (CEP))</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Không dẫn đến các thay đổi bất lợi về loại và/hoặc lượng tạp chất đòi hỏi phải có những nghiên cứu thêm về tính an toàn</li> <li>2. Phương pháp tổng hợp có sự thay đổi. Trường hợp phương pháp tổng hợp dược chất không thay đổi, áp dụng MiV-PA7.</li> <li>3. Quy trình sản xuất dược chất không sử dụng bất cứ nguyên liệu nào có nguồn gốc từ người/động vật đòi hỏi phải có đánh giá độ an toàn về nhiễm vi rút hoặc có giải trình phù hợp.</li> <li>4. Chỉ tiêu lý hóa và các chỉ tiêu liên quan khác của dược chất không thay đổi.</li> <li>5. Độ ổn định của dược chất không thay đổi.</li> <li>6. Nếu có thay đổi liên quan tiêu chuẩn chất lượng dược chất, áp dụng thêm MiV-PA8.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần                               | 1. Hồ sơ tổng thể của dược chất (DMF) hoặc phần hồ sơ cập nhật của   |

|   |   |
|---|---|
| <p>nộp (D)</p>                              | <p>được chất theo ACTD hoặc tài liệu kiểm tra tương đương được cung cấp từ một trong các nước tham chiếu quy định tại Thông tư đăng ký thuốc.</p> <p>2. Bảng so sánh quy trình sản xuất đã được duyệt và quy trình sản xuất mới có in đậm những nội dung thay đổi.</p> <p>3. Đối với dược chất vô khuẩn, nộp báo cáo thẩm định quy trình sản xuất mới của dược chất.</p> <p>4. Thư của cơ sở sản xuất dược chất hoặc chủ sở hữu giấy phép lưu hành sản phẩm (thành phẩm) tuyên bố không xuất hiện tạp chất mới bằng hoặc vượt ngưỡng chấp nhận cũng như không có sự tăng giới hạn tạp chất đòi hỏi phải có nghiên cứu thêm về tính an toàn.</p> <p>5. Thư của cơ sở sản xuất dược chất hoặc chủ sở hữu giấy phép lưu hành sản phẩm (thành phẩm) tuyên bố không có sự thay đổi trong tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất hoặc nếu có bất cứ thay đổi nào trong tiêu chuẩn chất lượng dược chất (ví dụ theo hướng chặt chẽ hơn) thì cần nộp bảng so sánh giữa tiêu chuẩn chất lượng mới và tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất.</p> <p>6. Phiếu kiểm nghiệm và/hoặc bảng so sánh dữ liệu phân tích lô đối với ít nhất hai lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) giữa thuốc thành phẩm sử dụng dược chất sản xuất theo quy trình sản xuất mới và thuốc thành phẩm sử dụng dược chất sản xuất theo quy trình sản xuất đã được duyệt.</p> <p>7. Cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm về việc đã bắt đầu tiến hành và sẽ hoàn thành nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm được sản xuất từ dược chất sản xuất theo quy trình sản xuất mới, và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</p> <p>8. Phiếu kiểm nghiệm và/hoặc bảng so sánh dữ liệu phân tích lô đối với ít nhất hai lô dược chất được sản xuất theo quy trình sản xuất mới.</p> <p>9. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p> |
| <p><b>18.Nội dung thay đổi 18 (MaV-</b></p> | <p><b>Phân loại từ thuốc kê đơn thành thuốc không kê đơn</b><br/> <i>(áp dụng đối với thuốc đầu tiên đề nghị phân loại lại thành thuốc không kê đơn)</i></p>  |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>18)</b>                |   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C) | Thuốc đã có thời gian lưu hành tại Việt Nam tối thiểu từ 03 năm trở lên   |
| Hồ sơ cần nộp (D)         | <p>1. Mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng mới (sau khi phân loại lại) và bảng so sánh nội dung thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng.</p> <p>2. Hướng dẫn sử dụng (PI)/Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC)/Thông tin cho bệnh nhân (PIL) của thuốc được phân loại là thuốc không kê đơn và được chấp thuận bởi cơ quan cấp phép lưu hành cho thuốc của quốc gia quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này.</p> <p>3. Trường hợp không nộp được các tài liệu tại khoản 2 mục này, cơ sở nộp Tóm tắt an toàn lâm sàng theo Phần IV của ACTD hoặc Module 5 ICH-CTD bao gồm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Việc sử dụng thuốc của người bệnh: số lượng thuốc sử dụng, số lượng bệnh nhân sử dụng thuốc...</li> <li>- Tóm tắt hồ sơ an toàn của sản phẩm dựa trên báo cáo phản ứng có hại của thuốc tự phát trên toàn thế giới và tại Việt Nam, giám sát sau khi đưa ra thị trường;</li> <li>- Danh sách các vấn đề liên quan đến an toàn của thuốc nếu sử dụng thuốc mà không có sự giám sát của cán bộ y tế;</li> <li>- Phân tích các nguy hiểm phát sinh từ lạm dụng điều trị hoặc lạm dụng thuốc, dù cố ý hay vô tình, ví dụ: hậu quả của việc trì hoãn tìm kiếm sự chăm sóc y tế.</li> </ul> <p>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p> |

## II. THAY ĐỔI NHỎ CẦN PHÊ DUYỆT TRƯỚC KHI THỰC HIỆN

|  |   |
|--|---|
| <p><b>19.Nội dung thay đổi 1 (MiV-PA1)</b></p> | <p><b>Thay đổi tên thuốc thành phẩm</b></p>   |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>               | <ol style="list-style-type: none"> <li>Chỉ thay đổi tên thuốc thành phẩm, các phần khác không thay đổi (công thức, tiêu chuẩn chất lượng, nguồn nguyên liệu, quy trình sản xuất...).</li> <li>Tên mới tuân thủ theo quy định về đặt tên thuốc tại Thông tư quy định việc đăng ký thuốc và Thông tư quy định về ghi nhãn thuốc.</li> </ol> |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                       | <ol style="list-style-type: none"> <li>Giấy chứng nhận dược phẩm (CPP) có tên thuốc mới đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài.</li> <li>Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol>   |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>20.Nội dung thay đổi 2 (MiV-PA2)</b></p> | <p><b>Thay đổi, bổ sung nội dung của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn áp dụng đối với các trường hợp sau:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <i>Thay đổi thiết kế mà không thay đổi ý nghĩa;</i></li> <li>b) <i>Bổ sung/bỏ bớt/thay thế hình ảnh, sơ đồ, hoặc nội dung;</i></li> <li>c) <i>Bổ sung/thay đổi theo hướng chặt chẽ hơn cảnh báo, thận trọng, chống chỉ định và/hoặc tác dụng không mong muốn so với hướng dẫn sử dụng đã được duyệt;</i></li> <li>d) <i>Thu hẹp nhóm bệnh nhân sử dụng;</i></li> <li>e) <i>Bỏ bớt chỉ định;</i></li> <li>g) <i>Cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng theo tờ hướng dẫn sử dụng của biệt dược gốc tại Việt Nam hoặc theo tờ hướng dẫn sử dụng đã được các cơ quan quản lý SRA phê duyệt trong trường hợp không có biệt dược gốc tại Việt Nam</i></li> </ul> |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thay đổi không phải là thay đổi lớn và không chứa nội dung quảng cáo, không thuộc quy định tại khoản 2 Điều 35 Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ Y tế hướng dẫn ghi nhãn thuốc.</li> <li>2. Đối với thay đổi lớn về mẫu nhãn/hướng dẫn sử dụng, xem MaV-1 và MaV-2.</li> </ol>   |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn mới. Bảng so sánh chi tiết các nội dung thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng (trường hợp thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng).</li> <li>2. Giải trình lý do thay đổi.</li> <li>3. Tài liệu tham khảo cho nội dung thay đổi (nếu có).</li> <li>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol>  |

|   |   |
|---|---|
| <b>21.Nội dung thay đổi 3 (MiV-PA3)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung cơ sở/địa điểm chịu trách nhiệm xuất xưởng lô</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)               | <ol style="list-style-type: none"> <li>Chỉ áp dụng cho cơ sở xuất xưởng lô.</li> <li>Đã hoàn thành việc chuyển giao quy trình phân tích từ phòng kiểm nghiệm/ cơ sở xuất xưởng lô cũ sang phòng kiểm nghiệm/ cơ sở xuất xưởng lô mới.</li> <li>Cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm không thay đổi.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                       | <ol style="list-style-type: none"> <li>Tài liệu pháp lý chứng minh cơ sở/địa điểm xuất xưởng lô mới được cơ quan có thẩm quyền cho phép xuất xưởng lô như: giấy chứng nhận GMP hoặc GLP, hoặc CPP có chứng nhận GMP hoặc GLP cho cơ sở/địa điểm xuất xưởng lô mới.</li> <li>Số liệu thăm tra quy trình phân tích đã được duyệt tại địa điểm xuất xưởng lô mới hoặc hồ sơ chuyển giao quy trình phân tích đã được duyệt từ địa điểm xuất xưởng lô đã được duyệt sang địa điểm xuất xưởng lô mới (nếu có) (trừ trường hợp cơ sở xuất xưởng không phải là cơ sở chịu trách nhiệm kiểm tra chất lượng).</li> <li>Giấy ủy quyền từ chủ sở hữu sản phẩm ủy quyền cơ sở xuất xưởng lô mới thực hiện xuất xưởng lô (nếu có).</li> <li>Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <b>22.Nội dung thay đổi 4 (MiV-PA4)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung cơ sở sản xuất/địa điểm sản xuất của dược chất [khi có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)]</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)               | <ol style="list-style-type: none"> <li>Tiêu chuẩn chất lượng dược chất không thay đổi.</li> <li>Thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở sản xuất/ địa điểm sản xuất dược chất khi không có CEP, xem MaV-3.</li> </ol>  |

|                   |   |
|-------------------|---|
| Hồ sơ cần nộp (D) | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Giấy chứng nhận tuân thủ được điển châu Âu (CEP) đối với dược chất bản mới nhất còn hiệu lực kèm theo tất cả các phụ lục được ban hành bởi Hội đồng châu Âu về chất lượng thuốc (EDQM).</li><li>2. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) của ít nhất 02 lô pilot giữa dược chất sản xuất tại địa điểm mới và dược chất sản xuất tại địa điểm đã được duyệt. Đối với trường hợp thuốc được công bố có chứng minh tương đương sinh học, bảng so sánh phân tích lô phải bao gồm cả các chỉ tiêu chất lượng có trong tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất và các chỉ tiêu chất lượng không có trong tiêu chuẩn nhưng đã được thiết lập trong quá trình nghiên cứu phát triển thành phẩm (là các chỉ tiêu đã được mô tả tại phần P2. Phát triển dược học trong hồ sơ đăng ký thuốc, ví dụ: kích thước tiểu phân, dạng thù hình, trạng thái hydrat hoá/solvat hoá, đặc tính hòa tan, khối lượng riêng biểu kiến, độ trơn chảy của dược chất) kèm theo tài liệu chứng minh nếu cần.</li><li>3. Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi thay đổi đối với trường hợp thuốc đã được công bố có tài liệu chứng minh tương đương sinh học.</li><li>4. Nếu thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng dược chất không nêu trong CEP, nộp số liệu nghiên cứu độ ổn định của dược chất sản xuất tại địa điểm mới ở điều kiện dài hạn và điều kiện lão hóa cấp tốc trên 02 lô pilot phù hợp với thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng dược chất theo đề xuất của cơ sở sản xuất dược chất.</li><li>5. Cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm về việc tiến hành nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm được sản xuất từ dược chất sản xuất tại địa điểm mới ở điều kiện dài hạn và điều kiện lão hóa cấp tốc, và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li><li>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li></ol> |
|-------------------|---|

|   |   |
|---|---|
| <b>23.Nội dung thay đổi 5 (MiV-PA5)</b> | <b>Thay đổi cỡ lô sản xuất dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)]</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất.</li> <li>2. Tiêu chuẩn chất lượng dược chất không thay đổi.</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) theo tiêu chuẩn chất lượng dược chất đã được duyệt của ít nhất 01 lô sản xuất hoặc 01 lô pilot giữa dược chất sản xuất theo cỡ lô mới và dược chất sản xuất theo cỡ lô đã được duyệt. Số liệu phân tích lô cho 02 lô sản xuất đầy đủ kế tiếp phải sẵn có để nộp khi có yêu cầu. Trong quá trình phân tích lô, nếu có kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng phải có báo cáo đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>2. Cam kết của cơ sở sản xuất dược chất về việc tiêu chuẩn chất lượng của dược chất không thay đổi và tính ổn định của quy trình sản xuất dược chất không bị ảnh hưởng.</li> <li>3. Cập nhật mục S theo ACTD.</li> <li>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <b>24.Nội dung thay đổi 6 (MiV-PA6)</b> | <b>Thay đổi trong kiểm soát trong quá trình sản xuất đối với dược chất (bao gồm theo hướng chặt chẽ hơn, bổ sung chỉ tiêu kiểm soát mới và khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu CEP)</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giới hạn chỉ tiêu kiểm soát trong quy trình sản xuất chặt chẽ hơn hoặc bổ sung chỉ tiêu kiểm soát mới.</li> <li>2. Thay đổi này không phải là hệ quả của bất kỳ cam kết nào về việc xem xét lại giới hạn trong tiêu chuẩn chất lượng từ lần thẩm định</li> </ol>  |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>trước.</p> <p>3. Thay đổi này không phải là kết quả của biến cố ngoại ý phát sinh trong quá trình sản xuất như: tạp chất mới chưa xác định, thay đổi giới hạn tổng tạp chất...</p> <p>4. Quy trình phân tích của chỉ tiêu kiểm soát mới không liên quan đến một kỹ thuật mới không theo chuẩn hoặc một kỹ thuật cơ bản được sử dụng theo cách mới.</p>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                       | <p>1. Mô tả quy trình phân tích và hồ sơ thẩm định quy trình phân tích của tất cả các quy trình phân tích mới.</p> <p>2. Bảng so sánh sự thay đổi về kiểm soát trong quy trình sản xuất có in đậm những nội dung thay đổi liên quan.</p> <p>3. So sánh số liệu phân tích lô trên 02 lô sản xuất của dược chất đối với tất cả các chỉ tiêu chất lượng trong tiêu chuẩn chất lượng .</p> <p>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p>         |
| <b>25.Nội dung thay đổi 7 (MiV-PA7)</b> | <b>Thay đổi trong quy trình sản xuất dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)]</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)               | <p>1. Không dẫn đến các thay đổi bất lợi về loại và/hoặc lượng tạp chất đòi hỏi phải có những nghiên cứu thêm về tính an toàn.</p> <p>2. Độ ổn định của dược chất không thay đổi.</p> <p>3. Phương pháp tổng hợp dược chất không thay đổi (ví dụ: chất trung gian không thay đổi).</p> <p>4. Quy trình sản xuất dược chất không sử dụng bất cứ nguyên liệu nào có nguồn gốc từ người/động vật đòi hỏi phải có đánh giá độ an toàn về nhiễm vi rút.</p> <p>5. Chỉ tiêu lý hóa và các chỉ tiêu liên quan khác của dược chất không thay đổi.</p> |
| Hồ sơ cần nộp (D)                       | <p>1. Hồ sơ tổng thể của dược chất (DMF) hoặc phần hồ sơ cập nhật của dược chất theo ACTD hoặc tài liệu kiểm tra tương đương</p>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>được cung cấp từ một trong các nước tham chiếu quy định tại Thông tư đăng ký thuốc.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>2. Bảng so sánh quy trình sản xuất đã được duyệt và quy trình sản xuất mới có in đậm những nội dung thay đổi.</li><li>3. Phiếu kiểm nghiệm của 02 lô dược chất được sản xuất theo quy trình sản xuất mới.</li><li>4. Bảng so sánh số liệu phân tích lô của ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) giữa thuốc thành phẩm sử dụng dược chất sản xuất theo quy trình sản xuất mới và thuốc thành phẩm sử dụng dược chất sản xuất theo quy trình sản xuất đã được duyệt.</li><li>5. Thư của cơ sở sản xuất dược chất tuyên bố không xuất hiện tạp chất mới bằng hoặc vượt ngưỡng chấp nhận cũng như không có sự tăng giới hạn tạp chất đòi hỏi phải có nghiên cứu thêm về tính an toàn.</li><li>6. Thư của cơ sở sản xuất dược chất tuyên bố không có sự thay đổi trong tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất hoặc nếu có bất cứ thay đổi nào trong tiêu chuẩn chất lượng dược chất (ví dụ theo hướng chặt chẽ hơn) thì cần nộp bảng so sánh giữa tiêu chuẩn chất lượng mới và tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất.</li><li>7. Cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm về việc đã bắt đầu tiến hành và sẽ hoàn thành nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm được sản xuất từ dược chất sản xuất theo quy trình sản xuất mới, và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li><li>8. Đối với dược chất vô khuẩn, nộp báo cáo thẩm định quy trình sản xuất mới của dược chất.</li><li>9. Nếu có thay đổi trong tiêu chuẩn chất lượng dược chất, yêu cầu cung cấp các mục S4-S5 theo ACTD đối với dược chất sản xuất theo quy trình sản xuất mới.</li><li>10. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li></ol> |
|--|--|

|  |   |
|--|---|
| <p><b>26.Nội dung thay đổi 8 (MiV-PA8)</b></p> | <p><b>Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất áp dụng đối với các trường hợp sau:</b></p> <p><i>a) Mức giới hạn các chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn;</i></p> <p><i>b) Bổ sung thêm chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng mới.</i></p>   |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chỉ áp dụng cho những trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất không theo một trong các dược điển tham chiếu và những dược chất generic không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP).</li> <li>2. Đối với (b) - chỉ áp dụng cho các phương pháp không có trong dược điển.</li> <li>3. Nếu thay đổi này dẫn đến thay đổi CEP, xem MiV-PA12.</li> <li>4. Nếu mở rộng giới hạn các chỉ tiêu chất lượng và/ hoặc bỏ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng trong tiêu chuẩn chất lượng dược chất, xem MaV-6.</li> <li>5. Thay đổi này không phải là kết quả của biến cố ngoại ý xuất hiện trong quá trình sản xuất hoặc do quan ngại về độ ổn định.</li> <li>6. Quy trình phân tích của các chỉ tiêu chất lượng đã có trong tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất không thay đổi hoặc thay đổi không đáng kể (không cần thiết phải tiến hành thẩm định lại quy trình phân tích).</li> </ol> |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                       | <p><i>a) Mức giới hạn các chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bảng so sánh các chỉ tiêu chất lượng và các mức chất lượng tương ứng giữa tiêu chuẩn chất lượng trước và sau khi thay đổi của dược chất, có in đậm các nội dung thay đổi.</li> <li>2. Bảng so sánh số liệu phân tích lô theo tiêu chuẩn chất lượng mới của dược chất trên 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất).</li> <li>3. Giải trình các lý do kỹ thuật dẫn đến đề nghị thay đổi này.</li> <li>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p><i>b) Bổ sung thêm chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng mới:</i></p> <p>Ngoài những tài liệu nêu trên cần bổ sung thêm:</p> <p>Mô tả quy trình phân tích mới và báo cáo số liệu thẩm định quy trình phân tích mới.</p>  |
| <p><b>27.Nội dung thay đổi 9 (MiV-PA9)</b></p>   | <p><b>Thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng dược chất của các dược chất chưa có trong dược điển</b></p>  |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kết quả thẩm định quy trình phân tích mới cho thấy quy trình phân tích mới ít nhất là tương đương với quy trình phân tích đã được duyệt.</li> <li>2. Nếu thay đổi này dẫn đến thay đổi CEP, xem MiV-PA12.</li> </ol>  |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mô tả quy trình phân tích mới, báo cáo số liệu thẩm định quy trình phân tích mới và so sánh kết quả phân tích thu được từ quy trình phân tích mới và quy trình phân tích đã được duyệt.</li> <li>2. Tiêu chuẩn chất lượng mới của dược chất đã cập nhật các thay đổi trong quy trình phân tích.</li> <li>3. Phiếu kiểm nghiệm dược chất trên ít nhất 02 lô theo tiêu chuẩn chất lượng mới và/hoặc Số liệu phân tích lô (dưới dạng bảng so sánh)</li> <li>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <p><b>28.Nội dung thay đổi 10 (MiV-PA10)</b></p> | <p><b>Thay đổi hạn dùng hoặc thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng dược chất</b></p>  |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Các nghiên cứu độ ổn định phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất</li> </ol>  |

|   |  |
|---|--|
|   | <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Không thay đổi điều kiện bảo quản.</li> <li>3. Nếu thay đổi này dẫn đến thay đổi CEP, xem MiV-PA12.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Số liệu độ ổn định của dược chất trên ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) phù hợp với hạn dùng mới hoặc thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng mới của dược chất.</li> <li>2. Tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất.</li> <li>3. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol>                                |
| <b>29.Nội dung thay đổi 11 (MiV-PA11)</b> | <b>Thay đổi điều kiện bảo quản dược chất</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Các nghiên cứu độ ổn định phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất.</li> <li>2. Không thay đổi hạn dùng/thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng của dược chất.</li> <li>3. Nếu thay đổi này dẫn đến thay đổi CEP, xem MiV-PA12.</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất.</li> <li>2. Số liệu độ ổn định của dược chất ở điều kiện bảo quản mới trên ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) phù hợp với hạn dùng hoặc thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng đã được duyệt của dược chất.</li> <li>3. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |

|   |   |
|---|---|
| <b>30.Nội dung thay đổi 12 (MiV-PA12)</b> | <b>Sửa đổi giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP) của dược chất</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | Không có.   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP) cho dược chất bản mới nhất còn hiệu lực kèm theo tất cả các phụ lục do EDQM (Hội đồng Châu Âu về chất lượng thuốc) cấp.</li> <li>2. Kết quả phân tích lô của cơ sở sản xuất dược chất thể hiện chất lượng dược chất đáp ứng chuyên luận tương ứng của dược điển châu Âu đồng thời đáp ứng các chỉ tiêu chất lượng/ mức chất lượng bổ sung thêm được nêu trong CEP (nếu có).</li> <li>3. Số liệu chứng minh cho bất kỳ thông số nào không được nêu trong CEP do cơ sở sản xuất dược chất tự công bố như dữ liệu về độ ổn định (S7) (trong trường hợp thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng dược chất không nêu trong CEP) và các đặc tính lý hóa như kích thước phân tử, hiện tượng đa hình....của dược chất (nếu có).</li> <li>4. Nếu thay đổi này là do thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất, bổ sung cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm về việc đã tiến hành và sẽ hoàn thành nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm sản xuất từ dược chất đạt chất lượng theo tiêu chuẩn chất lượng dược chất mới; và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>5. Trong trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất không phải là tiêu chuẩn theo EP (do nhà sản xuất thành phẩm không áp dụng tiêu chuẩn chất lượng theo EP để kiểm tra chất lượng dược chất trước khi đưa vào sản xuất thành phẩm), nếu có thay đổi trong tiêu chuẩn chất lượng dược chất, yêu cầu nộp lại các phần S4-S5 theo ACTD.</li> <li>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi,</li> </ol> |

|   |  |
|---|--|
|   | bổ sung).  |
| <b>31.Nội dung thay đổi 13 (MiV-PA13)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung cỡ lô đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Áp dụng cho thay đổi cỡ lô nhiều nhất đến 10 lần so với cỡ lô hiện tại.</li> <li>2. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất.</li> <li>3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</li> <li>4. Đối với thay đổi cỡ lô của thuốc thành phẩm vô khuẩn, xem MaV-7. Đối với thay đổi cỡ lô lớn hơn 10 lần so với cỡ lô đã đăng ký của thuốc thành phẩm không vô khuẩn, xem MaV-8.</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kế hoạch thẩm định quy trình và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất của ít nhất 03 lô sản xuất theo cỡ lô mới.</li> <li>2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất giữa cỡ lô hiện tại và cỡ lô mới.</li> <li>3. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) trên ít nhất 01 lô sản xuất giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi kèm theo bản cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm sẽ nộp dữ liệu phân tích lô của lô sản xuất tiếp theo.</li> <li>4. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>5. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</li> <li>6. Các phần từ P1- P3 theo ACTD đã cập nhật phù hợp với cỡ lô sản xuất mới.</li> <li>7. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi,</li> </ol> |

|   |   |
|---|---|
|   | bổ sung).   |
| <b>32.Nội dung thay đổi 14 (MiV-PA14)</b> | <b>Giảm hoặc bỏ lượng đóng dư (overages)</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chỉ áp dụng cho thay đổi lượng đóng dư của dược chất.</li> <li>2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giải trình về các lý do thay đổi.</li> <li>2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất đã được duyệt và công thức lô sản xuất mới.</li> <li>3. Phiếu kiểm nghiệm của 02 lô thuốc thành phẩm sản xuất theo công thức lô mới.</li> <li>4. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sản xuất theo công thức lô mới và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>5. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <b>33.Nội dung thay đổi 15 (MiV-PA15)</b> | <b>Thay đổi loại và/hoặc lượng tá dược</b>  |
|   | <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Đối với dạng bào chế giải phóng ngay dùng đường uống (theo mức 1, Phần III (Thành phần và công thức)- hướng dẫn SUPAC-IR);</li> <li>b) Đối với dạng bào chế không đặc biệt khác như dung dịch uống, chế phẩm dùng ngoài.</li> </ol>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Các chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi, trừ việc cập nhật thông tin về mô tả hình thức mới của thuốc (nếu có thay đổi hình</li> </ol>   |

|                   |  |
|-------------------|--|
|                   | <p>thức thuốc).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Đối với các thuốc bào chế ở dạng rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi đạt yêu cầu theo SUPAC-IR.</li> <li>3. Thay thế một tá dược bằng một tá dược khác tương đương về đặc tính sử dụng (có cùng chức năng).</li> <li>4. Đối với thay đổi về loại hoặc lượng tá dược của dạng bào chế giải phóng ngay dùng đường uống (theo level 2 và 3, phần III (Thành phần và công thức)- hướng dẫn SUPAC-IR), dạng bào chế giải phóng biến đổi dùng đường uống và các dạng bào chế đặc biệt khác, xem MaV-10.</li> <li>5. Cơ sở sản xuất tá dược đáp ứng thực hành tốt sản xuất nguyên liệu làm thuốc (GMP) (thực hiện theo lộ trình quy định).</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D) | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giải thích về đề nghị thay đổi bằng tài liệu phát triển dược học phù hợp.</li> <li>2. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>3. Đối với các dạng bào chế rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan trên ít nhất 01 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) đại diện giữa thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.</li> <li>4. Giải trình các căn cứ khoa học của việc không nộp số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi (đối với các thuốc đã được cấp số đăng ký là thuốc có chứng minh tương đương sinh học).</li> <li>5. Bảng so sánh công thức bào chế đã được duyệt và công thức bào chế mới (có in đậm các thay đổi), trong đó lượng mỗi thành phần được thể hiện dưới dạng phần trăm khối lượng trên tổng khối lượng các thành phần trong công thức.</li> <li>6. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi trong đó đã cập nhật các thay đổi về mô tả hình thức mới của thuốc (trong trường hợp có thay đổi trong mô tả hình thức thuốc).</li> <li>7. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) trên ít nhất 02 lô sản xuất</li> </ol> |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>(hoặc 01 lô sản xuất và 02 lô pilot) giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.</p> <p>8. Tiêu chuẩn chất lượng của tá dược mới (nếu có sử dụng thêm tá dược chưa có trong công thức bào chế đã được duyệt).</p> <p>9. Đối với tá dược có nguồn gốc từ động vật nhai lại, yêu cầu nộp giấy chứng nhận không có TSE hoặc BSE do cơ quan quản lý thú y có thẩm quyền cấp.</p> <p>10. Công thức lô sản xuất mới.</p> <p>11. Kế hoạch thâm định và/hoặc báo cáo thâm định quy trình sản xuất của ít nhất 03 lô thuốc thành phẩm sản xuất theo công thức bào chế mới.</p> <p>12. Các phần P3.1 đến P3.4 theo ACTD đã cập nhật phù hợp với công thức bào chế mới.</p> <p>13. Giải trình phù hợp kèm theo số liệu thực nghiệm chứng minh (nếu cần) về việc các thay đổi này không làm ảnh hưởng đến kết quả của các quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng/ tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. Nếu thay đổi này dẫn đến việc phải thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng/ tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm, yêu cầu tham chiếu MiV-PA27 để bổ sung đầy đủ các tài liệu theo quy định.</p> <p>14. Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất tá dược mới theo quy định tại khoản 7 Điều 22 Thông tư này. Không yêu cầu tài liệu này đối với tá dược đã có Giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam.</p> <p>15. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p> |
| <p><b>34. Nội dung thay đổi 16 (MiV-PA16)</b></p> | <p><b>Thay đổi khối lượng màng bao viên hoặc khối lượng và/hoặc kích cỡ vỏ nang đối với dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống</b></p>  |
| <p>Điều kiện</p>                                  | <p>1. Đối với các thuốc bào chế ở dạng rắn dùng đường uống: Số liệu</p>   |

|                   |   |
|-------------------|---|
| cần đáp ứng (C)   | <p>so sánh biểu đồ hòa tan giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi đạt yêu cầu theo SUPAC-IR.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Các chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi, trừ việc cập nhật thông tin về mô tả hình thức mới của thuốc (nếu có thay đổi hình thức thuốc).</li> <li>3. Thay đổi khối lượng màng bao viên hoặc khối lượng và/hoặc kích cỡ vỏ nang đối với dạng bào chế rắn giải phóng biến đổi dùng đường uống, xem MaV-11.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D) | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan trên ít nhất 01 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.</li> <li>2. Giải trình các căn cứ khoa học của việc không nộp số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi (đối với các thuốc đã được cấp số đăng ký là thuốc có chứng minh tương đương sinh học).</li> <li>3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi trong đó đã cập nhật các thay đổi về mô tả hình thức mới của thuốc (trong trường hợp có thay đổi mô tả hình thức thuốc).</li> <li>4. Cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm và cơ sở đăng ký về việc thay đổi này không ảnh hưởng đến quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</li> <li>5. Bảng so sánh công thức bào chế cho 01 đơn vị liều và công thức lô sản xuất của các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.</li> <li>6. Nếu thay đổi khối lượng màng bao viên: Số liệu nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất cứ kết quả nào không đạt so với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý. Nếu thay đổi khối lượng và/ hoặc kích cỡ vỏ nang: cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm về việc đã bắt đầu và sẽ hoàn thành việc nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi.</li> <li>7. Phần P3.1 đến P3.4 theo ACTD đã cập nhật các thay đổi tương</li> </ol> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>ứng.</p> <p>8. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p>   |
| <b>35.Nội dung thay đổi 17 (MiV-PA17)</b> | <b>Thay đổi chất tạo màu/tạo mùi của thuốc/màu sắc vỏ nang [thêm vào, bỏ bớt hoặc thay thế (các) chất tạo màu/tạo mùi]</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Các tá dược thay đổi có cùng chức năng. Sự thay đổi này không làm thay đổi đặc tính hòa tan của thuốc thành phẩm đối với các dạng bào chế rắn dùng đường uống.</li> <li>2. Chất tạo màu/tạo mùi mới không bị cấm dùng trong dược phẩm.</li> <li>3. Các chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi trừ việc cập nhật mô tả về màu sắc và/ hoặc mùi vị mới của thuốc.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bảng so sánh các thông tin liên quan đến tính chất và khối lượng sử dụng giữa chất tạo màu/ tạo mùi mới và chất tạo màu/ tạo mùi đang sử dụng .</li> <li>2. Công thức bào chế cho 01 đơn vị liều và công thức lô sản xuất thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi.</li> <li>3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi đã cập nhật các mô tả về màu sắc và/ hoặc mùi vị mới của thuốc.</li> <li>4. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>5. Đối với tá dược có nguồn gốc từ động vật nhai lại, yêu cầu nộp giấy chứng nhận không có TSE hoặc BSE do cơ quan quản lý thú</li> </ol> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>y có thẩm quyền cấp.</p> <p>6. Giải trình phù hợp kèm theo số liệu thực nghiệm chứng minh (nếu cần) về việc các thay đổi này không làm ảnh hưởng đến kết quả các quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng/ tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. Nếu thay đổi này dẫn đến việc phải thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm đã được duyệt, yêu cầu tham chiếu MiV-PA27 để bổ sung các tài liệu theo quy định.</p> <p>7. Phần P3.1 đến P3.4 theo ACTD đã được cập nhật các thay đổi phù hợp.</p> <p>8. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p> |
| <b>36.Nội dung thay đổi 18 (MiV-PA18)</b> | <b>Bỏ bớt dung môi/dung dịch hòa tan, phân tán, pha loãng thuốc</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | 1. Thay đổi này không dẫn đến bất kỳ thay đổi nào về dạng bào chế, phác đồ điều trị, chỉ định, cách dùng của thuốc.  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | 1. Giải trình về việc bỏ bớt dung môi, dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng của thuốc và trình bày về các biện pháp thay thế khác để có dung môi, dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng.  |
| <b>37.Nội dung thay đổi 19 (MiV-PA19)</b> | <b>Thay đổi trong kiểm soát trong quy trình sản xuất đối với thuốc thành phẩm (bao gồm theo hướng chặt chẽ hơn và bổ sung phép thử mới)</b>  |
| Điều kiện cần đáp                         | 1. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu   |

|  |   |
|--|---|
| <p>ứng (C)</p>                                   | <p>hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Thay đổi này không phải là hệ quả của bất kỳ cam kết nào về việc xem xét lại giới hạn trong tiêu chuẩn chất lượng từ lần thẩm định trước.</li> <li>3. Thay đổi này không phải là biến cố ngoại ý phát sinh trong quá trình sản xuất như: xuất hiện tạp chất mới chưa xác định, thay đổi giới hạn tổng tạp chất...</li> <li>4. Bất kỳ quy trình phân tích mới nào đều không liên quan đến kỹ thuật mới không theo chuẩn hoặc một kỹ thuật cơ bản được sử dụng theo cách mới.</li> </ol>   |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mô tả quy trình phân tích và tóm tắt số liệu thẩm định quy trình phân tích đối với các quy trình phân tích mới (nếu có sử dụng quy trình phân tích mới).</li> <li>2. Các chỉ tiêu kiểm soát trong quy trình sản xuất sau khi có thay đổi kèm theo các giải trình và số liệu thẩm định quy trình phù hợp.</li> <li>3. So sánh số liệu phân tích lô trên ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi.</li> <li>4. Bảng so sánh kiểm soát trong quy trình sản xuất trước và sau khi có thay đổi</li> <li>5. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <p><b>38.Nội dung thay đổi 20 (MiV-PA20)</b></p> | <p><b>Thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm không vô khuẩn</b></p>   |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Địa điểm sản xuất không thay đổi.</li> <li>2. Nguyên tắc sản xuất chung không thay đổi.</li> <li>3. Thay đổi này không ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc thành phẩm.</li> <li>4. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</li> </ol>  |

|                          |  |
|--------------------------|--|
|                          | <p>5. Đối với các thuốc thành phẩm bào chế ở dạng rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi thay đổi đạt yêu cầu theo quy định tại SUPAC-IR và SUPAC-MR.</p> <p>6. Đối với thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm, áp dụng MaV-9.</p>  |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mô tả quy trình sản xuất mới và giải trình về mặt kỹ thuật cho sự thay đổi này.</li> <li>2. Đối với thuốc dạng bán rắn và dạng hỗn dịch: Kế hoạch thẩm định và/ hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất.</li> <li>3. Đối với các dạng bào chế rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan trên ít nhất 01 lô sản xuất đại diện giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.</li> <li>4. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</li> <li>5. Giải trình các căn cứ khoa học của việc không nộp số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi (đối với các thuốc đã được cấp số đăng ký là thuốc có chứng minh tương đương sinh học).</li> <li>6. Số liệu phân tích lô thành phẩm (dạng bảng so sánh) trên ít nhất 01 lô sản xuất giữa thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi; số liệu phân tích lô cho 02 lô sản xuất đầy đủ kế tiếp phải sẵn có để nộp khi có yêu cầu.</li> <li>7. Cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm và cơ sở đăng ký về việc đã bắt đầu tiến hành và sẽ hoàn thành nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>8. Bảng so sánh quy trình sản xuất mới và quy trình sản xuất đã được duyệt có in đậm những nội dung thay đổi.</li> <li>9. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>39.Nội dung thay đổi 21 (MiV-PA21)</b></p> | <p><b>Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng của tá dược áp dụng đối với các trường hợp sau:</b></p> <p><b>a) Giới hạn chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn/mở rộng hơn</b></p> <p><b>b) Bổ sung/thay thế/bỏ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng mới.</b></p>   |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Áp dụng cho các trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của tá dược không theo dược điển. Nếu tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của tá dược theo dược điển, xem MiV-N6.</li> <li>2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</li> <li>3. Thay đổi này không phải là kết quả của biến cố ngoại ý xuất hiện trong quá trình sản xuất hoặc do quan ngại về độ ổn định.</li> </ol>              |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bảng so sánh tiêu chuẩn chất lượng tá dược trước và sau khi có thay đổi có in đậm những nội dung thay đổi.</li> <li>2. Mô tả quy trình phân tích mới (trong trường hợp bổ sung chỉ tiêu chất lượng mới).</li> <li>3. Phiếu kiểm nghiệm tá dược đối với tất cả các chỉ tiêu chất lượng theo tiêu chuẩn chất lượng mới.</li> <li>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <p><b>40.Nội dung thay đổi 22 (MiV-PA22)</b></p> | <p><b>Thay đổi quy trình phân tích của tá dược, bao gồm thay thế quy trình phân tích đã được duyệt bằng quy trình phân tích mới.</b></p>  |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Đã có số liệu thẩm định quy trình phân tích mới đạt yêu cầu.</li> <li>2. Kết quả thẩm định quy trình phân tích mới cho thấy quy trình phân tích mới ít nhất là tương đương với quy trình phân tích đã được duyệt.</li> <li>3. Không có sự thay đổi về giới hạn tổng tạp chất.</li> </ol>  |

|   |  |
|---|--|
|   | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Chỉ áp dụng đối với các chỉ tiêu chất lượng đã được duyệt trong tiêu chuẩn.</li> <li>5. Không có sự xuất hiện của các tạp chất mới chưa xác định.</li> <li>6. Áp dụng cho các trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của tá dược không theo được điển.</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mô tả quy trình phân tích mới kèm theo bảng so sánh các thay đổi giữa quy trình phân tích mới và quy trình phân tích đã được duyệt.</li> <li>2. Đối với các quy trình định lượng (bao gồm cả định lượng tạp chất): Số liệu so sánh kết quả thẩm định quy trình phân tích chứng minh quy trình phân tích mới và quy trình phân tích đã được duyệt là tương đương.</li> <li>3. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol>   |
| <b>41.Nội dung thay đổi 23 (MiV-PA23)</b> | <p><b>Thay đổi nguồn gốc vỏ nang cứng, áp dụng đối với các trường hợp sau:</b></p> <p><del>a) Thay đổi nguồn gốc nguyên liệu sản xuất vỏ nang cứng;</del></p> <p><del>b) Thay đổi/bổ sung cơ sở sản xuất vỏ nang cứng.</del></p>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thay đổi từ vỏ nang dùng nguyên liệu có nguồn gốc động vật có nguy cơ gây bệnh TSE sang vỏ nang dùng nguyên liệu có nguồn gốc thực vật hoặc vỏ nang tổng hợp và ngược lại.</li> <li>2. Không thay đổi công thức bào chế và quy trình sản xuất đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</li> <li>3. Không áp dụng khi thay đổi từ vỏ nang cứng sang vỏ nang mềm.</li> <li>4. Tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của các tá dược (trừ tiêu chuẩn chất lượng vỏ nang mới), tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</li> <li>5. Cơ sở sản xuất vỏ nang đáp ứng thực hành tốt sản xuất (GMP) (thực hiện theo lộ trình quy định).</li> </ol> |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan trên 01 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) đại diện giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay</li> </ol>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>đổi.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Thành phần và tiêu chuẩn chất lượng của vỏ nang cứng mới.</li> <li>3. Phiếu kiểm nghiệm vỏ nang cứng mới.</li> <li>4. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>5. Đối với vỏ nang cứng sản xuất từ nguyên liệu có nguồn gốc từ động vật nhai lại, yêu cầu nộp giấy chứng nhận không có TSE hoặc BSE do cơ quan quản lý thú y có thẩm quyền cấp <b>và/hoặc cam kết từ cơ sở sản xuất vỏ nang cứng.</b></li> <li>6. Cam kết của cơ sở sản xuất thuốc về việc nguyên liệu sản xuất vỏ nang cứng là tinh khiết từ các nguồn tổng hợp hoặc động vật hoặc thực vật.</li> <li>7. Số liệu chứng minh vỏ nang mới không làm ảnh hưởng đến kết quả thử độ hòa tan theo quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm đã được duyệt (nếu trong tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm có chỉ tiêu chất lượng này).</li> <li>8. Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất vỏ nang chứng minh cơ sở đáp ứng thực hành tốt sản xuất nguyên liệu làm thuốc (GMP) (thực hiện theo lộ trình quy định). Không yêu cầu tài liệu này đối với vỏ nang đã có Giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam.</li> <li>9. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <p><b>42.Nội dung thay đổi 24 (MiV-PA24)</b></p> | <p><b>Thay đổi trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm, áp dụng đối với các trường hợp sau:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>Giới hạn chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn;</i></li> <li>b) <i>Bổ sung chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng.</i></li> </ol>  |
| <p>Điều kiện cần đáp</p>                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Áp dụng trong trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của thuốc thành phẩm không theo một trong các dục điền tham chiếu.</li> </ol>  |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <p>ứng (C)</p>           | <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Thay đổi này không phải là kết quả của biến cố ngoại ý phát sinh trong quá trình sản xuất hoặc do quan ngại về độ ổn định.</li> <li>3. Quy trình phân tích không thay đổi hoặc thay đổi rất ít (không cần thiết phải tiến hành thẩm định lại quy trình).</li> <li>4. Nếu có thay đổi quy trình phân tích, áp dụng thêm MiV-PA27.</li> <li>5. Nếu mở rộng giới hạn chỉ tiêu chất lượng, bỏ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng, xem MaV-6.</li> </ol>   |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p> | <p><b>a) Giới hạn chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bảng so sánh tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành trước và sau khi có thay đổi của thuốc thành phẩm có in đậm những nội dung thay đổi.</li> <li>2. Phiếu kiểm nghiệm hoặc so sánh số liệu phân tích lô của tất cả các chỉ tiêu chất lượng trong tiêu chuẩn chất lượng mới trên ít nhất 02 lô sản xuất của thuốc thành phẩm.</li> <li>3. Giải trình về mặt kỹ thuật các lý do dẫn đến đề nghị thay đổi này.</li> <li>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> <p><b>b) Bổ sung chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng:</b></p> <p>Ngoài các tài liệu nêu trên yêu cầu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Mô tả quy trình phân tích các chỉ tiêu chất lượng mới của thuốc thành phẩm và cung cấp số liệu thẩm định các quy trình phân tích của các chỉ tiêu chất lượng mới này (đối với các quy trình phân tích không có trong dược điển, quy trình phân tích trong dược điển mới khác quy trình phân tích dược điển cũ).</li> <li>6. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành mới đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> </ol> |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>43.Nội dung thay đổi 25 (MiV-PA25)</b></p> | <p><b>Thay đổi vết khắc, hình ảnh hoặc các ký hiệu khác trên viên nén hoặc hình ảnh/ ký hiệu in trên viên nén, viên nang bao gồm thay đổi/ bổ sung mực in dùng để in lên thuốc thành phẩm</b></p>  |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                 | <p><b>a) Tất cả các thay đổi tại mục này, trừ đường kẻ/vạch bề thuốc:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Các ký hiệu mới không gây nhầm lẫn với thuốc thành phẩm khác đã được đăng ký.</li> <li>2. Loại mực mới dự kiến sử dụng không được nằm trong danh mục các chất cấm dùng và phải đáp ứng các tiêu chuẩn để dùng trong thực phẩm hoặc dược phẩm.</li> <li>3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi ngoại trừ thay đổi về mô tả hình thức viên.</li> </ol> <p><b>b) Thay đổi đường kẻ/vạch bề thuốc:</b></p> <p>Ngoài những điều kiện có liên quan nêu trên yêu cầu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Đường kẻ/vạch bề thuốc không nhằm mục đích làm đẹp.</li> <li>5. Áp dụng đối với bổ sung hoặc bỏ đường kẻ/vạch bề thuốc.</li> </ol> |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                         | <p><b>a) Tất cả các thay đổi tại mục này, trừ đường kẻ/vạch bề thuốc:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thành phần và tiêu chuẩn chất lượng của mực in mới dự kiến sử dụng.</li> <li>2. Phiếu kiểm nghiệm của mực in mới/ nguyên liệu dùng để in mới (loại dùng trong thực phẩm, dược phẩm).</li> <li>3. Mô tả chi tiết (bằng hình ảnh hoặc bản viết) các vết khắc/hình ảnh/ký hiệu trên thuốc thành phẩm trước và sau khi thay đổi.</li> <li>4. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm đã cập nhật mô tả mới về hình thức viên.</li> <li>5. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p><b><i>b) Thay đổi đường kẻ/vạch bẻ thuốc:</i></b></p> <p>Ngoài những tài liệu có liên quan nêu trên yêu cầu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Giải trình về lý do thay đổi (ví dụ do thay đổi liều dùng).</li> <li>7. Phiếu kiểm nghiệm cho 02 lô (lô sản xuất hoặc lô pilot) của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi.</li> <li>8. Số liệu kiểm tra độ đồng đều đơn vị liều giữa các phân của viên thuốc sau khi bẻ tại thời điểm xuất xưởng (trong trường hợp bổ sung đường kẻ/ vạch bẻ thuốc).</li> </ol>       |
| <p><b>44.Nội dung thay đổi 26 (MiV-PA26)</b></p> | <p><b>Thay đổi kích thước và/hoặc hình dạng viên nén, viên nang, viên đạn hoặc viên đặt âm đạo mà không thay đổi loại và lượng của các thành phần trong viên và khối lượng trung bình viên đối với:</b></p> <p><i>a) Dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống, viên đạn và viên đặt âm đạo;</i></p> <p><i>b) Các trường hợp không phải dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống, viên đạn và viên đặt âm đạo.</i></p>  |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Có số liệu so sánh biểu đồ hòa tan của thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi (đối với các trường hợp có áp dụng) đạt quy định theo SUPAC-IR và SUPAC-MR.</li> <li>2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi ngoại trừ thay đổi trong mô tả kích thước và/hoặc hình dạng thuốc thành phẩm.</li> </ol>   |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                         | <p><b><i>a) Dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống, viên đạn, viên đặt âm đạo:</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mô tả chi tiết bằng hình vẽ hoặc bản viết hình dạng/ kích thước thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.</li> <li>2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm đã cập nhật mô tả mới về hình dạng/ kích thước của thuốc thành phẩm.</li> <li>3. Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan trên ít nhất 01 lô (lô pilot hoặc lô</li> </ol> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>sản xuất) giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.</p> <p>4. Số liệu kiểm tra độ đồng đều đơn vị liều giữa các phần viên thuốc sau khi bẻ tại thời điểm xuất xưởng đáp ứng các yêu cầu của dược điển (chỉ áp dụng đối với thuốc thành phẩm có đường kẻ/vạch bẻ thuốc).</p> <p>5. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p> <p><b><i>b) Không phải dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống, viên đạn, viên đặt âm đạo:</i></b></p> <p>Ngoài những tài liệu nêu trên yêu cầu:</p> <p>6. Giải trình các căn cứ khoa học của việc không nộp số liệu nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi (đối với các thuốc đã được cấp số đăng ký là thuốc có chứng minh tương đương sinh học).</p> |
| <p><b>45.Nội dung thay đổi 27 (MiV-PA27)</b></p> | <p><b>Thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm (bao gồm thay thế hoặc bổ sung quy trình phân tích)</b></p>  |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Các chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng trong tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của thuốc thành phẩm không bị ảnh hưởng ngoại trừ theo hướng chặt chẽ hơn.</li> <li>2. Kết quả thẩm định quy trình phân tích cho thấy quy trình phân tích mới ít nhất là tương đương với quy trình phân tích đã được duyệt.</li> <li>3. Thay đổi này không phải là kết quả của biến cố ngoại ý phát sinh trong quá trình sản xuất hoặc do quan ngại về độ ổn định.</li> </ol>  |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mô tả quy trình phân tích mới.</li> <li>2. Số liệu thẩm định/ thẩm tra quy trình phân tích mới và bảng so sánh các kết quả phân tích thu được từ quy trình phân tích đã được duyệt và quy trình phân tích mới.</li> </ol>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>3. Phiếu kiểm nghiệm của 02 lô sản xuất của thuốc thành phẩm được kiểm tra theo tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm đã thay đổi <b>nếu có thay đổi tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm</b></p> <p>4. Giải trình lý do thay đổi.</p> <p>5. Bảng so sánh tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng/ tiêu chuẩn chất lượng lưu hành trước và sau khi có thay đổi của thuốc thành phẩm.</p> <p>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p>  |
| <p><b>46.Nội dung thay đổi 28 (MiV-PA28)</b></p> | <p><b>Thay đổi, bổ sung liên quan đến bao bì đóng gói sơ cấp của thuốc thành phẩm không vô khuẩn gồm:</b></p> <p><i>a) Thay đổi, bổ sung thành phần và lượng các thành phần của chất liệu bao bì;</i></p> <p><i>b) Thay đổi, bổ sung loại bao bì và/ hoặc chất liệu bao bì.</i></p>   |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</li> <li>2. Đối với thay đổi nguyên liệu bao bì sơ cấp của thuốc thành phẩm vô khuẩn, xem MaV-12.</li> </ol>  |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giải thích lý do thay đổi chất liệu bao bì đóng gói sơ cấp và các nghiên cứu khoa học phù hợp liên quan đến bao bì đóng gói sơ cấp mới.</li> <li>2. Đối với dạng bào chế bán rắn và lỏng, cung cấp các bằng chứng chứng minh không có sự tương tác giữa thuốc và chất liệu bao bì đóng gói mới (Thí dụ: các thành phần của chất liệu bao bì không đi vào thuốc và thành phần của thuốc không bị mất vào bao bì).</li> <li>3. Bảng so sánh tiêu chuẩn chất lượng giữa chất liệu bao bì sơ cấp mới và chất liệu bao bì sơ cấp đã được duyệt.</li> <li>4. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm trong bao bì đóng gói sơ cấp mới và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> </ol> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>5. Mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi).</p> <p>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p>   |
| <b>47.Nội dung thay đổi 29 (MiV-PA29)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung cơ sở đóng gói thứ cấp</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | Không có   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giấy chứng nhận GMP hoặc CPP đối với cơ sở đóng gói tại nước ngoài và Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh đối với cơ sở đóng gói trong nước.</li> <li>2. Thư của chủ sở hữu sản phẩm cho phép cơ sở đóng gói mới thực hiện việc đóng gói thứ cấp (nếu có).</li> <li>3. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol>   |
| <b>48.Nội dung thay đổi 30 (MiV-PA30)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung quy cách đóng gói thuốc thành phẩm trong bao bì sơ cấp và/hoặc thay đổi hình dạng hoặc kích thước đồ bao gói sơ cấp hoặc hệ thống đóng kín đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn.</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</li> <li>2. Quy cách đóng gói mới phù hợp với liều dùng và thời gian sử dụng đã được duyệt trong hướng dẫn sử dụng.</li> <li>3. Thay đổi hoặc bổ sung quy cách đóng gói thuốc thành phẩm trong bao bì sơ cấp và/hoặc thay đổi hình dạng hoặc kích thước đồ bao gói sơ cấp hoặc hệ thống đóng kín của thuốc vô khuẩn dạng rắn và dạng dung dịch, xem MaV-13.</li> <li>4. <b>Chất liệu bao bì đóng gói không thay đổi; trường hợp có thay đổi</b></li> </ol> |

|   |   |
|---|---|
|   | <b>hoặc bổ sung chất liệu bao bì đóng gói, áp dụng thêm MiV-PA28.</b>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giải thích lý do thay đổi quy cách đóng gói.</li> <li>2. Mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi).</li> <li>3. Các phần hồ sơ P3, P7 đã sửa đổi các thông tin liên quan (nếu có thay đổi)</li> <li>4. Cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm và cơ sở đăng ký về việc đã bắt đầu tiến hành và sẽ hoàn thành nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm trong bao bì đóng gói sơ cấp mới và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</li> <li>5. Bổ sung tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm cập nhật và phiếu kiểm nghiệm đối với quy cách đóng gói mới trong trường hợp có thay đổi chỉ tiêu thể tích hoặc khối lượng đóng gói.</li> <li>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <b>49.Nội dung thay đổi 31 (MiV-PA31)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung quy cách đóng gói thứ cấp của thuốc thành phẩm</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Quy cách đóng gói đề nghị thay đổi, bổ sung phù hợp với liều dùng đã được duyệt trong hướng dẫn sử dụng.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi).</li> <li>2. Giải trình về việc thay đổi, bổ sung quy cách đóng gói thứ cấp là phù hợp với liều dùng đã được duyệt trong hướng dẫn sử dụng.</li> <li>3. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol>  |

|   |   |
|---|---|
| <b>50.Nội dung thay đổi 32 (MiV-PA32)</b> | <b>Các thay đổi của bao bì (sơ cấp) không tiếp xúc trực tiếp với thuốc thành phẩm như màu của nắp bật, vạch màu trên ống, thay đổi chụp bảo vệ kim tiêm (sử dụng nhựa khác)</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thay đổi này không liên quan đến phần nguyên liệu bao bì có ảnh hưởng đến sự phân liều, sự sử dụng, tính an toàn hoặc độ ổn định của thuốc.</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Các phần hồ sơ liên quan đến thay đổi (trình bày theo quy định của ACTD).</li> <li>2. Bảng so sánh các nội dung thay đổi.</li> <li>3. Mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi).</li> <li>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol>   |
| <b>51.Nội dung thay đổi 33 (MiV-PA33)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung dụng cụ đo lường của các dạng thuốc lỏng dùng đường uống và các dạng bào chế khác</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kích cỡ và nếu cần, mức độ chính xác của dụng cụ đo lường mới phải phù hợp với liều dùng đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</li> <li>2. Dụng cụ mới phải tương thích với thuốc thành phẩm.</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mô tả dụng cụ đo lường mới (bao gồm hình vẽ, nếu có).</li> <li>2. Thông tin về thành phần nguyên liệu dùng trong sản xuất dụng cụ đo lường. Nguyên liệu dùng trong sản xuất dụng cụ đo lường phải đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng của dược điển tham chiếu (nếu có tiêu chuẩn của nguyên liệu này trong dược điển).</li> <li>3. Thuyết minh về sự phù hợp của kích cỡ và mức độ chính xác của dụng cụ đo lường mới với liều dùng đã được duyệt của thuốc</li> </ol> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>thành phẩm.</p> <p>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p>  |
| <b>52.Nội dung thay đổi 34 (MiV-PA34)</b> | <p><b>Giảm hạn dùng của thuốc thành phẩm</b></p> <p><i>a) Đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/ hoặc</i></p> <p><i>b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc</i></p> <p><i>c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng</i></p>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <p>1. Đối với (a) &amp; (b) - Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</p> <p>2. Đối với (c) - Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.</p> <p>3. Trường hợp tăng hạn dùng thuốc thành phẩm, xem MaV-15.</p>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <p>1. Số liệu độ ổn định dài hạn phù hợp với hạn dùng mới trên ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) kèm theo các kết quả thử nghiệm vi sinh vật phù hợp của thuốc thành phẩm trong các trường hợp:</p> <p><i>a) Đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc</i></p> <p><i>b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc</i></p> <p><i>c) Sau khi hòa tan, pha loãng hoặc phân tán</i></p> <p>2. Giải trình các lý do đề nghị giảm hạn dùng của thuốc.</p> <p>3. Báo cáo số lượng thuốc đang lưu hành trên thị trường.</p> <p>4. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</p> <p>5. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi,</p> |

|   |   |
|---|---|
|   | bổ sung).   |
| <b>53.Nội dung thay đổi 35 (MiV-PA35)</b> | <p><b>Thay đổi điều kiện bảo quản của thuốc thành phẩm (khắc nghiệt hơn so với điều kiện bảo quản đã được chấp thuận)</b></p> <p>a) Trong bao bì đóng gói sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc</p> <p>b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc</p> <p>c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.</p>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Đối với (a) &amp; (b) - Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.</li> <li>2. Đối với (c) - Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.</li> <li>3. Nếu thay đổi điều kiện bảo quản (ít khắc nghiệt hơn so với điều kiện bảo quản đã được duyệt), xem MaV-16.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Số liệu độ ổn định dài hạn của thuốc thành phẩm ở điều kiện bảo quản mới trong khoảng thời gian phù hợp với hạn dùng tương ứng đã được duyệt trên ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) kèm theo các kết quả thử nghiệm vi sinh vật phù hợp trong các trường hợp: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc</li> <li>b) Sau khi mở nắp lần đầu và/ hoặc</li> <li>c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.</li> </ol> </li> <li>2. Giải thích về mặt kỹ thuật các lý do thay đổi điều kiện bảo quản.</li> <li>3. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm</li> <li>4. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |

|   |  |
|---|--|
| <b>54.Nội dung thay đổi 36 (MiV-PA36)</b> | <b>Thay đổi cơ sở đăng ký</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | 1. Áp dụng đối với thay đổi cơ sở đăng ký  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh có tên, địa chỉ mới hoặc của cơ sở đăng ký mới (nếu là cơ sở đăng ký của Việt Nam).</li> <li>2. Giấy phép sản xuất, kinh doanh thuộc do cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền nước ngoài cấp và Giấy phép thành lập Văn phòng đại diện tại Việt Nam với tên, địa chỉ mới hoặc của cơ sở đăng ký mới (nếu là cơ sở đăng ký của nước ngoài).</li> <li>3. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> <li>4. Giấy ủy quyền đứng tên cơ sở đăng ký cho cơ sở đăng ký mới trong trường hợp cơ sở đăng ký không phải là cơ sở sản xuất, hoặc chủ sở hữu giấy phép lưu hành, hoặc cơ sở đặt gia công, hoặc cơ sở chuyển giao công nghệ.</li> </ol> |
| <b>55.Nội dung thay đổi 37 (MiV-PA37)</b> | <b>Công bố thuốc có chứng minh tương đương sinh học</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | Có báo cáo nghiên cứu chứng minh tương đương sinh học đáp ứng quy định.  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học theo hướng dẫn kỹ thuật của ASEAN và quy định tại Thông tư số 07/2022/TT-BYT ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định thuốc phải thử tương đương sinh học và các yêu cầu đối với hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương   |

|   |   |
|---|---|
|   | đương sinh học trong đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam.   |
| <b>56.Nội dung thay đổi 38 (MiV-PA38)</b> | <b>Công bố biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <p>Thuốc đề nghị phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu khi đáp ứng điều kiện sau:</p> <p><b>1. Trường hợp 1:</b> Thuốc đã được phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu khi thay đổi cơ sở sản xuất hoặc thay đổi địa điểm sản xuất và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới tiếp tục được phân loại là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu đáp ứng các tiêu chí quy định tại khoản 2 Điều 13 Thông tư này</p> <p><b>2. Trường hợp 2:</b> Thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ đã được phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu hoặc chưa được phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nhưng có tài liệu lâm sàng đáp ứng quy định tại điểm a hoặc điểm b khoản 1 Điều 13 Thông tư này được gia công hoặc chuyển giao công nghệ tại Việt Nam thì thuốc gia công, thuốc chuyển giao công nghệ được phân loại là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu đáp ứng các tiêu chí tại khoản 2 Điều 13 Thông tư này</p> <p><b>3. Trường hợp 3:</b> Thuốc chưa được Bộ Y tế công bố biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu đáp ứng quy định tại khoản 1 Điều 13 Thông tư này thì được phân loại là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu</p> |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <p><b>1.Trường hợp 1:</b> Thuốc đã được phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu khi thay đổi cơ sở sản xuất hoặc thay đổi địa điểm sản xuất và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới tiếp tục được phân loại là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu đáp ứng các tiêu chí quy định tại khoản 2 Điều 13 Thông tư này</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bảng so sánh theo Mẫu 01/TT giữa thuốc đề nghị phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu và thuốc đã được công bố biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu và các tài liệu chứng minh.</li> <li>- Đối với sinh phẩm tham chiếu khi thay đổi cơ sở sản xuất hoặc thay đổi địa điểm sản xuất phải có thêm tài liệu chứng minh tương đương chất lượng theo hướng dẫn của US FDA, ICH, WHO, EMA, các tổ chức quốc tế mà Việt Nam là thành viên, hướng dẫn của cơ quan quản lý dược quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này khi đề nghị phân loại</li> </ul>  |

sinh phẩm tham chiếu.

**2. Trường hợp 2:** Thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ đã được phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu hoặc chưa được phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nhưng có tài liệu lâm sàng đáp ứng quy định tại điểm a hoặc điểm b khoản 1 Điều 13 Thông tư này được gia công hoặc chuyển giao công nghệ tại Việt Nam thì thuốc gia công, thuốc chuyển giao công nghệ được phân loại là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu đáp ứng các tiêu chí tại khoản 2 Điều 13 Thông tư này

- Cung cấp bằng chứng về việc thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ đủ điều kiện phân loại là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu theo quy định tại khoản 1 Điều 13 Thông tư này, cụ thể:

+ Tài liệu chứng minh thuốc đã được công bố biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu hoặc;

+ Tài liệu lâm sàng đầy đủ đáp ứng quy định tại Điều 18 Thông tư này của thuốc đặt gia công/thuốc trước chuyển giao công nghệ trong trường hợp thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ chưa được công bố thuốc biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu tại Việt Nam.

- Bảng so sánh theo Mẫu 01/TT giữa thuốc đề nghị công bố biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu là thuốc gia công hoặc chuyển giao công nghệ sản xuất tại Việt Nam và thuốc đặt gia công, thuốc trước chuyển giao công nghệ và các tài liệu chứng minh.

- Đối với hồ sơ đề nghị công bố biệt dược gốc, cung cấp tài liệu báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học của thuốc gia công, thuốc chuyển giao công nghệ đáp ứng quy định tại điểm d khoản 2 Điều 38 Thông tư này.

- Đối với sinh phẩm tham chiếu khi thay đổi cơ sở sản xuất hoặc thay đổi địa điểm sản xuất phải có thêm tài liệu chứng minh tương đương chất lượng theo hướng dẫn của US FDA, ICH, WHO, EMA, các tổ chức quốc tế mà Việt Nam là thành viên, hướng dẫn của cơ quan quản lý được quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này khi đề nghị phân loại sinh phẩm tham chiếu.

**3. Trường hợp 3:** Thuốc chưa được Bộ Y tế công bố biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu đáp ứng quy định tại khoản 1 Điều 13 Thông tư này thì được phân loại là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu.

|  |   |
|--|---|
|  | - Hồ sơ lâm sàng đầy đủ đáp ứng quy định tại Điều 18 Thông tư này, trừ trường hợp thuốc đề nghị công bố biệt dược gốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành theo bộ hồ sơ ACTD hoặc ICH-CTD bao gồm hồ sơ lâm sàng đáp ứng quy định tại Điều 18 Thông tư này. |
|--|---|

|   |   |
|---|---|
| <b>57.Nội dung thay đổi 39 (MiV-PA39)</b> | <b>Bổ sung, cập nhật thông tin để cung cấp thông tin thuốc, quảng cáo thuốc</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Thay đổi/bổ sung cần phê duyệt nhưng không dẫn đến thay đổi thông tin trên nhãn và hướng dẫn sử dụng thuốc (*)</li> <li>2. Các thông tin được bổ sung, cập nhật theo quy định tại mục này là các thông tin mới được phát minh, phát hiện qua nghiên cứu khoa học hoặc qua theo dõi sản phẩm trên thị trường nhưng không thuộc trường hợp quy định <b>tại mục từ 1 đến 7 Phụ lục này.</b></li> <li>3. Trình bày toàn bộ các thông tin đề nghị theo đúng nội dung sẽ sử dụng để thông tin thuốc.</li> </ol> |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nội dung thông tin đề nghị cập nhật.</li> <li>2. Tài liệu tham khảo.</li> <li>3. Bản sao tờ hướng dẫn sử dụng thuốc cập nhật nhất đã được Bộ Y tế phê duyệt có đóng dấu của cơ sở đăng ký thuốc.</li> </ol>   |

(\*) Chú giải:

1. Mục tiêu của việc thay đổi/bổ sung:

Các thông tin đề nghị bổ sung, cập nhật nhằm bổ trợ, làm rõ thêm cho thông tin đã có trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. Các thông tin sau khi được bổ sung, cập nhật trong hồ sơ đăng ký thuốc là nguồn thông tin để sử dụng trong việc cung cấp thông tin thuốc, quảng cáo thuốc đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, hiệu quả.

2. Các loại thông tin đề nghị thay đổi/bổ sung:

- Các thông số dược động học của thuốc trên một quần thể nghiên cứu cụ thể (bao gồm cả việc so sánh thông số dược động học giữa các thuốc).

- Các thông số về dược lực học: sơ đồ cơ chế tác dụng của thuốc; Các nghiên cứu về tính nhạy cảm của kháng sinh đối với các loại vi khuẩn tại một thời điểm cụ thể dựa trên một quần thể nghiên cứu cụ thể...

- Các kết quả cụ thể liên quan đến hiệu quả điều trị: kết quả so sánh hiệu quả điều trị giữa thuốc nghiên cứu (có thể dùng tên Biệt dược hoặc hoạt chất của thuốc đề nghị cập nhật) với giả dược hoặc với một hay nhiều thuốc khác trong cùng nhóm hoặc khác nhóm tác dụng dược lý.

- Các phác đồ hoặc hướng dẫn điều trị liên quan đến thuốc.

- Các kết quả thử tương đương sinh học.

- Các thông tin chi tiết hơn về tác dụng không mong muốn của thuốc đã ghi trong tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc;

- Các kết quả nghiên cứu đánh giá mức độ cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh, sự hài lòng của người bệnh, của bác sĩ đối với sự tiện dụng, dễ tuân thủ điều trị, hiệu quả điều trị... của thuốc.

- Các thông tin khác liên quan đến chất lượng, an toàn, hiệu quả của thuốc.

3. Cách thức trình bày nội dung thông tin:

- Thông tin đề nghị cập nhật phải được trình bày rõ ràng, đầy đủ, chính xác dựa trên bằng chứng, dễ hiểu, phù hợp với đối tượng được cung cấp thông tin;

- Trình bày toàn bộ các thông tin đề nghị chính xác như thông tin sẽ sử dụng để thông tin thuốc.

- Ghi rõ danh mục những Tài liệu tham khảo được sử dụng để xây dựng nội dung thông tin: đánh số thứ tự, ghi rõ tên Tài liệu tham khảo, tên bài nghiên cứu, tác giả, năm xuất bản Tài liệu.

- Trường hợp Tài liệu tham khảo là nghiên cứu lâm sàng thì có phần giới thiệu tóm tắt về nghiên cứu bao gồm các thông tin sau: mục tiêu, đối tượng nghiên cứu, phương pháp nghiên cứu, cỡ mẫu, các bước tiến hành, tiêu chí đánh giá, kết quả nghiên cứu.

- Trường hợp Tài liệu tham khảo là nghiên cứu cho hoạt chất thì thông tin trích dẫn ghi theo đúng dưới dạng tên hoạt chất (không được thay tên hoạt chất bằng tên biệt dược); Trường hợp Tài liệu tham khảo là nghiên cứu cho biệt dược thì thông tin trích dẫn ghi dưới dạng tên biệt dược.

- Ghi rõ số thứ tự Tài liệu tham khảo đằng sau các thông tin trích dẫn.

- Phiên giải đầy đủ kết quả nghiên cứu kèm số liệu, không được chỉ đưa ra các kết luận chung chung.

- Không ghi tên Tài liệu tham khảo, tên tổ chức thực hiện nghiên cứu, tên phương pháp nghiên cứu, tên tổ chức đưa ra phác đồ, hướng dẫn điều trị dưới dạng in thành tít to nổi bật.

4. Yêu cầu đối với Tài liệu tham khảo:

4.1. Các loại tài liệu tham khảo được sử dụng:

- Chuyên luận về thuốc đã được ghi trong phiên bản mới nhất của Dược thư Quốc gia, Martindale, AHFS, BNF, FDA, EMC...;

- Các bài báo nghiên cứu lâm sàng và các nghiên cứu khác liên quan đến thuốc được đăng tải trên các tạp chí thuộc danh mục SCI (Science Citation Index) - Chỉ số trích dẫn khoa học;

- Các phác đồ, hướng dẫn điều trị liên quan đến thuốc;

- Các kết quả nghiên cứu lâm sàng đã được nghiệm thu bởi cơ quan có thẩm quyền.

4.2. Tiêu chí đối với các tài liệu tham khảo:

- Tài liệu tham khảo phải là nguồn tài liệu rõ ràng, đáng tin cậy, là bản ghi đầy đủ, chi tiết, mang tính cập nhật, ghi rõ tên tài liệu, tên tác giả, thời gian xuất bản tài liệu;

- Trường hợp Tài liệu tham khảo là nghiên cứu lâm sàng thì có đầy đủ thông tin của một nghiên cứu lâm sàng (bao gồm: mục tiêu nghiên cứu, phương pháp nghiên cứu, cỡ mẫu, mô tả các bước tiến hành, kết quả, bàn luận, kết luận...).

- Không chấp nhận Tài liệu tham khảo là các nghiên cứu trên động vật, invitro.

- Ngôn ngữ của Tài liệu tham khảo: phải bằng tiếng Việt hoặc tiếng Anh. Nếu tài liệu tham khảo không phải là tiếng Việt hoặc tiếng Anh thì cần nộp kèm bản dịch công chứng bằng tiếng Việt có đóng dấu của đơn vị đăng ký.

- Chú thích rõ ràng các phần thông tin, dữ liệu trong tài liệu tham khảo được trích dẫn ra để cập nhật thông tin.

|  |  |
|--|--|
| <p><b>58.Nội dung thay đổi 40 (MiV-PA40)</b></p> | <p><b>Thay đổi, bổ sung cơ sở/địa điểm chịu trách nhiệm về kiểm nghiệm chất lượng</b></p>  |
| <p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>                 | <p>1. Chỉ áp dụng cho cơ sở, địa điểm kiểm nghiệm chất lượng.</p> <p><b>2. Cơ sở sản xuất và cơ sở đóng gói sơ cấp của thuốc thành phẩm không thay đổi.</b></p> <p>3. Việc chuyển giao phương pháp từ cơ sở/địa điểm đã được phê duyệt đến cơ sở/địa điểm mới hoặc phòng kiểm nghiệm mới đã được hoàn thành.</p>   |
| <p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>                         | <p>1. Cam kết của cơ sở sản xuất sản phẩm/chủ sở hữu sản phẩm liên quan các nội dung sau:</p> <p>a) Việc thay đổi không ảnh hưởng đến tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm.</p> <p>b) Các phép thử do cơ sở/địa điểm mới hoặc phòng kiểm nghiệm mới sử dụng tương đương với các phương pháp đã được phê duyệt.</p> <p>c) Danh sách các phép thử do cơ sở/địa điểm mới hoặc phòng kiểm nghiệm mới sử dụng kèm theo xác nhận về việc đã hoàn tất việc chuyển giao phương pháp cho mỗi phép thử.</p> <p>2. Tài liệu pháp lý chứng minh cơ sở/địa điểm mới hoặc phòng kiểm nghiệm mới đã được công nhận phù hợp (GMP/GLP/ISO/IEC).</p> <p>3. Thư ủy quyền của chủ sở hữu sản phẩm cho cơ sở/địa điểm mới</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>hoặc phòng kiểm nghiệm chịu trách nhiệm về kiểm nghiệm chất lượng thuốc thành phẩm mới (nếu có).</p> <p>4. Dữ liệu chuyển giao phương pháp phân tích/dữ liệu xác minh (nếu có).</p> <p>5. Phần hồ sơ S2 hoặc P3 (ACTD) cập nhật các nội dung thay đổi</p> <p>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p> |
|--|---|

|   |  |
|---|--|
| <b>59.Nội dung thay đổi 41 (MiV-PA41)</b> | <b>Nội dung thay đổi 41 (MiV-PA41)- Bổ sung thông tin công bố thuốc thuộc danh mục thuốc sản xuất toàn bộ trên dây chuyền sản xuất đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn EU-GMP hoặc tương đương được cơ quan quản lý dược của nước thuộc danh sách SRA hoặc EMA cấp phép lưu hành:</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <p><b>1. Sản xuất toàn bộ trên dây chuyền sản xuất thuốc đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn EU-GMP hoặc dây chuyền sản xuất thuốc đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn tương đương EU-GMP và được cơ quan quản lý dược Việt Nam công bố đáp ứng nguyên tắc, tiêu chuẩn EU-GMP hoặc nguyên tắc, tiêu chuẩn tương đương EU-GMP;</b></p> <p><b>2. Được cơ quan quản lý dược của nước thuộc danh sách SRA quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này hoặc EMA cấp phép lưu hành.</b></p> <p><b>3. Thuốc lưu hành tại Việt Nam và thuốc được cơ quan quản lý dược của nước thuộc danh sách SRA hoặc EMA cấp phép lưu hành phải có cùng công thức bào chế, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp kiểm nghiệm; dược chất, tá dược phải có cùng tiêu chuẩn chất lượng, cơ sở sản xuất, địa điểm sản xuất.</b></p> |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <p><b><u>Trường hợp 1:</u> Thuốc chưa được công bố</b></p> <p><b>1. Tài liệu chứng minh được cơ quan quản lý dược Việt Nam công bố đáp ứng nguyên tắc, tiêu chuẩn EU-GMP hoặc nguyên tắc, tiêu chuẩn tương đương EU-GMP.</b></p> <p><b>2. Giấy tờ pháp lý do cơ quan quản lý dược của nước thuộc danh sách SRA hoặc EMA cấp có đủ chữ ký, tên người ký, dấu xác nhận của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền của nước cấp giấy tờ pháp lý và phải được hợp pháp hóa lãnh sự theo quy định (bản chính hoặc bản sao có chứng thực);</b></p> <p><b>Trường hợp giấy tờ pháp lý được cấp là bản điện tử, bao gồm cả trường hợp không có đủ chữ ký, tên người ký và dấu xác nhận của cơ</b></p>   |

quan quản lý nhà nước có thẩm quyền của nước cấp giấy tờ pháp lý, cơ sở gửi kết quả tự tra cứu giấy tờ pháp lý từ website tiếng Anh của cơ quan cấp giấy tờ pháp lý có đóng dấu xác nhận của cơ sở kèm theo văn bản cung cấp thông tin về đường dẫn tra cứu trực tuyến đến Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược). Cơ sở đăng ký phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính hợp pháp, tính chính xác của các giấy tờ, thông tin này và kết quả tự tra cứu của cơ sở;

Giấy tờ pháp lý phải bao gồm nội dung tối thiểu sau đây: tên thuốc, hoạt chất, nồng độ hoặc hàm lượng hoạt chất, dạng bào chế, tên và địa chỉ cơ sở sản xuất, có xác nhận thuốc được cấp phép lưu hành tại nước đó.

3. Bảng kê khai các thông tin và các tài liệu (Báo cáo thẩm định hồ sơ đăng ký của nước SRA, EMA hoặc hồ sơ sản xuất thuốc xuất sang thị trường SRA, hoặc giấy xác nhận của cơ quan thẩm quyền SRA,..) để chứng minh thuốc lưu hành tại Việt Nam và thuốc được cơ quan quản lý dược của nước thuộc danh sách SRA hoặc EMA cấp phép lưu hành có cùng công thức bào chế, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp kiểm nghiệm; dược chất, tá dược phải có cùng tiêu chuẩn chất lượng, cơ sở sản xuất, địa điểm sản xuất theo quy định Biểu mẫu 16 ban hành kèm theo Thông tư này.

**Trường hợp 2:** Thuốc đã được công bố và có thay đổi trong quá trình lưu hành

1. Cập nhật Giấy tờ pháp lý do cơ quan quản lý dược của nước thuộc danh sách SRA hoặc EMA:

Cơ sở nộp giấy tờ pháp lý do cơ quan quản lý dược của nước thuộc danh sách SRA hoặc EMA cấp có đủ chữ ký, tên người ký, dấu xác nhận của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền của nước cấp giấy tờ pháp lý và phải được hợp pháp hóa lãnh sự theo quy định (bản chính hoặc bản sao có chứng thực).

Trường hợp giấy tờ pháp lý được cấp là bản điện tử, bao gồm cả trường hợp không có đủ chữ ký, tên người ký và dấu xác nhận của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền của nước cấp giấy tờ pháp lý, cơ sở gửi kết quả tự tra cứu giấy tờ pháp lý từ website tiếng Anh của cơ quan cấp giấy tờ pháp lý có đóng dấu xác nhận của cơ sở kèm theo văn bản cung cấp thông tin về đường dẫn tra cứu trực tuyến đến Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược). Cơ sở đăng ký phải chịu trách nhiệm trước pháp luật về tính hợp pháp, tính chính xác của các giấy tờ, thông tin này và kết quả tự tra cứu của cơ sở;

Giấy tờ pháp lý phải bao gồm nội dung tối thiểu sau đây: tên thuốc, hoạt chất, nồng độ hoặc hàm lượng hoạt chất, dạng bào chế, tên và địa chỉ cơ sở sản xuất, có xác nhận thuốc được cấp phép lưu hành tại nước đó.

|   |   |
|---|---|
|   | <b>2. Thay đổi liên quan đến công thức bào chế, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp kiểm nghiệm; dược chất, tá dược phải có cùng tiêu chuẩn chất lượng, cơ sở sản xuất, địa điểm sản xuất:<br/>Cơ sở cung cấp phê duyệt thay đổi trên tại nước SRA/EMA và phê duyệt thay đổi tại Việt Nam để chứng minh sự tương đồng</b>  |
| <b>60.Nội dung thay đổi 42 (MiV-PA42)</b> | <b>Danh mục thuốc có đăng ký sử dụng nguồn nguyên liệu (dược chất) được cấp giấy chứng nhận CEP để sản xuất</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | Thuốc có đăng ký sử dụng nguồn nguyên liệu (dược chất) được cấp giấy chứng nhận CEP để sản xuất   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | Giấy chứng nhận CEP (Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia) của nguyên liệu.   |
| <b>61.Nội dung thay đổi 43 (MiV-PA43)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung cơ sở đóng gói/địa điểm đóng gói sơ cấp (tiếp xúc trực tiếp với thuốc) đối với thuốc không vô khuẩn</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Không có sự thay đổi nào ngoại trừ thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở đóng gói/địa điểm đóng gói sơ cấp.</li> <li>2. Đối với thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở đóng gói/địa điểm đóng gói sơ cấp thuốc vô khuẩn, thực hiện theo nội dung MaV-5</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mẫu nhãn và hoặc tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật các thông tin mới (nếu có).</li> <li>2. Đối với thuốc đóng gói tại nước ngoài: CPP hoặc giấy chứng nhận GMP chứng minh địa điểm đóng gói mới phù hợp để được đóng gói sơ cấp dạng bào chế của thuốc.</li> <li>3. Đối với cơ sở đóng gói theo hợp đồng, thư chỉ định và cho phép được đóng gói sơ cấp thuốc thành phẩm tại cơ sở mới/địa điểm mới có nêu cụ thể về công đoạn đóng gói được tiến hành tại cơ sở mới/địa điểm mới của cơ sở đóng gói.</li> <li>4. Nghiên cứu ảnh hưởng của thời gian lưu trữ đối với bán thành</li> </ol> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>phẩm ở dạng bulk product trong quá trình bảo quản và vận chuyển từ nơi sản xuất bán thành phẩm đến nơi đóng gói sơ cấp mới (nếu có).</p> <p>5. Thư cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm về việc tiến hành nghiên cứu độ ổn định ở điều kiện dài hạn và điều kiện lão hóa cấp tốc của thuốc thành phẩm được đóng gói tại cơ sở mới/địa điểm mới và sẽ báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành, đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</p> <p>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p> |
| <b>62.Nội dung thay đổi 44 (MiV-PA44)</b> | <b>Thay đổi cơ sở đặt gia công thuốc</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | Áp dụng đối với thay đổi cơ sở đặt gia công thuốc  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <p>1. Văn bản thể hiện việc chuyển giao quyền, trách nhiệm giữa cơ sở đặt gia công cũ và cơ sở đặt gia công mới trong việc thực hiện hợp đồng gia công đã nộp trong hồ sơ đăng ký thuốc;</p> <p>2. Văn bản của cơ sở đặt gia công mới cam kết về việc địa điểm cơ sở sản xuất thuốc gia công không thay đổi và cam kết tiếp tục thực hiện quyền, trách nhiệm của cơ sở đặt gia công thuốc theo đúng hồ sơ đăng ký thuốc gia công đã được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam.</p> <p>3. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</p>      |
| <b>63.Nội dung thay đổi 45 (MiV-</b>      | <b>Thay đổi cơ sở chuyển giao công nghệ sản xuất thuốc</b>   |

|   |  |
|---|--|
| <b>PA45)</b>                              |  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | Áp dụng đối với thay đổi cơ sở chuyển giao công nghệ sản xuất thuốc  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Văn bản của cơ sở chuyển giao công nghệ sản xuất thuốc thay đổi công bố tiếp tục thực hiện hợp đồng chuyển giao công nghệ sản xuất thuốc với cơ sở cũ đã ký kết;</li> <li>2. Giấy chứng nhận đăng ký chuyển giao công nghệ thay đổi (nếu có).</li> <li>3. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol>  |
| <b>64.Nội dung thay đổi 46 (MiV-PA46)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung Kế hoạch quản lý nguy cơ đối với thuốc hoá dược mới, vắc xin, sinh phẩm (trừ probiotics)</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                 | Thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành có thay đổi về kế hoạch quản lý nguy cơ trong các mục “Tóm tắt các vấn đề về an toàn”, “Hoạt động cảnh giác dược tăng cường”, “Hoạt động giảm thiểu nguy cơ tăng cường”  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kế hoạch quản lý nguy cơ đã nộp trong hồ sơ đề nghị cấp giấy đăng ký lưu hành.</li> <li>2. Kế hoạch quản lý nguy cơ đề nghị thay đổi, bổ sung.</li> <li>3. Bảng so sánh các nội dung đề nghị thay đổi.</li> <li>4. Thuyết minh lý do thay đổi, bổ sung</li> <li>5. Tài liệu chất lượng, tiền lâm sàng, lâm sàng liên quan minh chứng cho nội dung đề nghị thay đổi</li> <li>6. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <b>65.Nội dung thay</b>                   | <b>Thay đổi phân loại từ thuốc kê đơn thành thuốc không kê đơn theo phân loại của thuốc tương tự (có cùng hoạt chất, hàm lượng</b>   |

|   |   |
|---|---|
| <b>đổi 47</b><br><b>(MiV-PA47)</b>                  | <b>hoặc nồng độ, dạng bào chế) đã cấp GĐKLH tại Việt Nam</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                           | Đã có thuốc tương tự được cấp GĐKLH tại Việt Nam được phân loại là thuốc không kê đơn.  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                                   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng mới (sau khi phân loại lại)</li> <li>2. Bảng so sánh nội dung thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng.</li> <li>3. Thông tin về thuốc tương tự được cấp GĐKLH tại Việt Nam được phân loại là thuốc không kê đơn.</li> <li>4. Bảng so sánh chỉ định, cách dùng - liều dùng, đối tượng dùng của thuốc đề nghị thay đổi và thuốc đã được phân loại là thuốc không kê đơn.</li> <li>5. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol> |
| <b>66.Nội dung thay đổi 48</b><br><b>(MiV-PA48)</b> | <b>Thay đổi phân loại từ thuốc không kê đơn thành thuốc kê đơn</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                           | Thuốc thực hiện phân loại lại theo yêu cầu của cơ quan quản lý  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                                   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng mới (sau khi phân loại lại)</li> <li>2. Bảng so sánh nội dung thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng.</li> <li>3. Bảng tổng hợp so sánh các nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung (gồm nội dung đã được phê duyệt và nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung).</li> </ol>   |
| <b>67. Nội dung thay đổi 49</b><br><b>(MiV-</b>     | <b>Nội dung thay đổi: Bổ sung, thay đổi nhãn điện tử, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc điện tử hoặc vật mang dữ liệu để truy cập nhãn điện tử, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc điện tử trong trường hợp không làm thay đổi nội dung nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc đã được phê duyệt.</b>  |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>PA49)</b>              |   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C) | <p>1. Không làm thay đổi nội dung nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc đã được phê duyệt;</p> <p>2. Vật mang dữ liệu được gắn trên bao bì ngoài và bảo đảm truy cập được nội dung điện tử.</p>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)         | <p>1. Văn bản thông báo;</p> <p>2. Mẫu nhãn điện tử, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc điện tử;</p> <p>3. Mẫu hoặc mô tả vật mang dữ liệu và vị trí gắn trên bao bì ngoài;</p> <p>4. Cam kết của cơ sở đăng ký về việc nội dung điện tử thống nhất với nội dung đã được phê duyệt.</p> |

### III. THAY ĐỔI NHỎ CHỈ YÊU CẦU THÔNG BÁO (NOTIFICATION)

|  |  |
|--|--|
| <b>67.Nội dung thay đổi 1 (MiV-N1)</b> | <b>Thay đổi tên, địa chỉ của cơ sở đăng ký hoặc cơ sở đặt gia công hoặc cơ sở chuyển giao công nghệ sản xuất thuốc, cập nhật thông tin liên quan đến cơ sở đăng ký hoặc cơ sở đặt gia công hoặc cơ sở chuyển giao công nghệ sản xuất thuốc</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)              | Cơ sở đăng ký hoặc cơ sở đặt gia công hoặc cơ sở chuyển giao công nghệ sản xuất thuốc không thay đổi.  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>Đơn đăng ký có nội dung cam kết chịu trách nhiệm về nội dung thay đổi tên, địa chỉ của cơ sở đăng ký hoặc cơ sở đặt gia công hoặc cơ sở chuyển giao công nghệ sản xuất thuốc.</li> <li>Xác nhận của cơ quan có thẩm quyền về việc thay đổi tên, địa chỉ hoặc các giấy tờ pháp lý của cơ sở đăng ký hoặc cơ sở đặt gia công hoặc cơ sở chuyển giao công nghệ sản xuất thuốc chứng minh nội dung thay đổi.</li> <li>Giấy tờ pháp lý liên quan.</li> </ol> |

|  |  |
|--|--|
| <b>68.Nội dung thay đổi 2 (MiV-N2)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung nhà sản xuất/địa điểm sản xuất tá dược</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiêu chuẩn chất lượng tá dược không đổi;</li> <li>2. Trường hợp có thay đổi tiêu chuẩn chất lượng tá dược, áp dụng thêm quy định tại MiV- PA21 hoặc MiV-N6</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất/địa điểm sản xuất tá dược mới theo quy định tại khoản 7 Điều 22 Thông tư này. Không yêu cầu tài liệu này đối với tá dược đã có Giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam.</li> <li>2. Tiêu chuẩn chất lượng đã được phê duyệt của tá dược.</li> <li>3. Phiếu kiểm nghiệm tá dược của cơ sở sản xuất tá dược.</li> </ol>  |
| <b>69.Nội dung thay đổi 3 (MiV-N3)</b> | <b>Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất dược chất, tá dược, vỏ nang</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Địa điểm sản xuất dược chất, tá dược, vỏ nang không đổi.</li> <li>2. Không có thay đổi nào khác ngoại trừ thay đổi tên và/hoặc địa chỉ cơ sở sản xuất dược chất, tá dược, vỏ nang.</li> </ol>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cập nhật thông tin cơ sở sản xuất dược chất, tá dược, vỏ nang.</li> <li>2. Bảng so sánh thông tin cơ sở sản xuất cũ và mới (đối với thay đổi tên và/hoặc địa chỉ cơ sở sản xuất tá dược, vỏ nang)</li> <li>3. Cơ sở đăng ký thuốc cam kết và chịu trách nhiệm trước pháp luật về việc thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất dược chất, tá dược, vỏ nang (địa điểm sản xuất không đổi).</li> </ol> |

|  |  |
|--|--|
| <b>70.Nội dung thay đổi 4 (MiV-N4)</b> | <b>Bỏ bớt cơ sở sản xuất dược chất, cơ sở đóng gói thành phẩm</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)              | 1. Cơ sở sản xuất khác đã được đăng ký.  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                      | 1. Công văn nêu rõ lý do rút lại hoặc loại bỏ kèm tài liệu chứng minh (nếu có)   |
| <b>71.Nội dung thay đổi 5 (MiV-N5)</b> | <b>Đăng ký lại giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)              | 1. Chỉ áp dụng cho đăng ký lại CEP mà không có bất kỳ thay đổi nào.  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                      | 1. Giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP) cho dược chất bản mới nhất còn hiệu lực với đầy đủ các phụ lục do EDQM cấp.  |
| <b>72.Nội dung thay đổi 6 (MiV-N6)</b> | <b>Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm và/hoặc dược chất và/hoặc tá dược khi cập nhật phiên bản của cùng dược điển.</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chỉ áp dụng trong trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của thuốc thành phẩm/dược chất/ tá dược là theo một trong các dược điển tham chiếu.</li> <li>2. Thay đổi nhằm đáp ứng theo chuyên luận tương ứng đã được cập nhật tại phiên bản mới của dược điển.</li> <li>3. Trường hợp thay đổi từ tiêu chuẩn không theo dược điển tham chiếu sang dược điển tham chiếu và ngược lại hoặc từ dược điển tham chiếu này sang dược điển tham chiếu khác, căn cứ trên sự thay đổi của các chỉ tiêu và mức chất lượng để áp dụng</li> </ol> |

|  |  |
|--|--|
|  | các nội dung thay đổi MaV, MiV-PA tương ứng.   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bảng so sánh tiêu chuẩn đã được phê duyệt và tiêu chuẩn đề nghị thay đổi.</li> <li>2. Bảng so sánh phân tích lô thành phẩm theo tiêu chuẩn chất lượng đã được phê duyệt và tiêu chuẩn cập nhật trên ít nhất 02 lô và/hoặc phiếu kiểm nghiệm dược chất/tá dược theo tiêu chuẩn chất lượng cập nhật.</li> <li>3. Bản tiêu chuẩn chất lượng đề nghị thay đổi.</li> <li>4. Đối với thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng, cung cấp dữ liệu thẩm định/thẩm tra phù hợp tương ứng với quy trình phân tích mới (nếu áp dụng).</li> </ol> |
| <b>73.Nội dung thay đổi 7 (MiV-N7)</b> | <b>Bỏ bớt quy cách đóng gói thuốc thành phẩm</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Các quy cách đóng gói còn lại phù hợp với liều dùng đã phê duyệt.</li> <li>2. Đối với thay đổi quy cách đóng gói trong bao bì sơ cấp của thuốc vô khuẩn và không vô khuẩn, xem MaV-13 và MiV-PA30. Đối với thay đổi quy cách đóng gói trong bao bì thứ cấp, xem MiV-PA31.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giải trình về lý do bỏ bớt quy cách đóng gói thuốc.</li> </ol>   |
| <b>74.Nội dung thay đổi 8 (MiV-N8)</b> | <b>Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện) cơ sở sản xuất do thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất</b>   |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Địa điểm sản xuất không đổi</li> <li>2. Không có thay đổi nào ngoại trừ thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần                              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giấy chứng nhận GMP hoặc CPP với tên mới của cơ sở sản</li> </ol>  |

|  |   |
|--|---|
| nộp (D)                                  | <p>xuất hoặc giấy xác nhận của cơ quan quản lý dược phẩm có thẩm quyền về việc thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất.</p> <p>2. Thư công bố của cơ sở sở hữu cũ về việc chuyển nhượng quyền sở hữu sang cơ sở sở hữu mới.</p>  |
| <b>75.Nội dung thay đổi 9 (MiV-N9)</b>   | <b>Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm, cơ sở nhận gia công, cơ sở nhận chuyển giao công nghệ, cơ sở sản xuất thuốc đặt gia công, cơ sở sản xuất thuốc trước chuyển giao công nghệ (sau đây gọi tắt là cơ sở sản xuất tại nội dung thay đổi này)</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Địa điểm sản xuất không đổi.</li> <li>2. Không áp dụng cho trường hợp thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất. Nếu thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất, xem MiV-N8.</li> <li>3. Không có thay đổi nào khác ngoại trừ thay đổi tên và/hoặc địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Giấy chứng nhận GMP hoặc CPP với tên và/hoặc địa chỉ mới của cơ sở sản xuất.</li> <li>2. Giấy xác nhận của cơ quan có thẩm quyền về việc đổi tên và/hoặc thay đổi cách ghi địa chỉ mà địa điểm sản xuất không thay đổi đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài.</li> <li>3. Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc của cơ sở sản xuất với tên và, hoặc địa chỉ mới đối với thuốc sản xuất trong nước.</li> </ol> |
| <b>76.Nội dung thay đổi 10 (MiV-N10)</b> | <b>Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở xuất xưởng lô</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cơ sở sản xuất thuốc không đổi.</li> <li>2. Không áp dụng cho trường hợp thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất. Nếu thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất, xem MiV-N8.</li> <li>3. Địa điểm cơ sở xuất xưởng lô không đổi.</li> </ol>   |

|  |   |
|--|---|
| Hồ sơ cần nộp (D)                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>Giấy chứng nhận GMP hoặc CPP với tên và/hoặc địa chỉ mới của cơ sở xuất xưởng lô và xác nhận của cơ quan có thẩm quyền về việc đổi tên và/hoặc thay đổi cách ghi địa chỉ mà địa điểm cơ sở xuất xưởng lô không thay đổi đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài.</li> <li>Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc của cơ sở xuất xưởng lô mới đối với thuốc sản xuất trong nước</li> </ol>                                 |
| <b>77.Nội dung thay đổi 11 (MiV-N11)</b> | <b>Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở chịu trách nhiệm về kiểm nghiệm chất lượng thuốc thành phẩm (khi địa điểm cơ sở không thay đổi)</b>  |
| Điều kiện cần đáp ứng (C)                | <ol style="list-style-type: none"> <li>Cơ sở sản xuất thuốc không thay đổi.</li> <li>Địa điểm kiểm nghiệm chất lượng không thay đổi.</li> </ol>   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>Tài liệu pháp lý chứng minh cơ sở/địa điểm mới hoặc phòng kiểm nghiệm mới đã được công nhận phù hợp (GMP/GLP/ISO/IEC).</li> <li>Thư ủy quyền của chủ sở hữu sản phẩm cho cơ sở/địa điểm mới hoặc phòng kiểm nghiệm chịu trách nhiệm về kiểm nghiệm chất lượng thuốc thành phẩm mới (nếu có).</li> <li>Cam kết của cơ sở đăng ký về việc thay đổi không liên quan đến việc thay đổi địa điểm kiểm nghiệm chất lượng.</li> </ol> |

## C. HƯỚNG DẪN VỀ THAY ĐỔI, BỔ SUNG

### I. ĐỐI VỚI THUỐC HÓA DƯỢC VÀ NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

Áp dụng Hướng dẫn của ASEAN và một số quy định khác về thay đổi, bổ sung đối với thuốc hóa dược đã được cấp giấy đăng ký lưu hành quy định tại mục B.

### II. SINH PHẨM

1. Đối với sinh phẩm, huyết thanh chứa kháng thể (trừ probiotics - men tiêu hóa) thực hiện phần hồ sơ hành chính theo quy định tại mục B Phụ lục này; hồ sơ chất lượng thực hiện theo quy định tại mục B Phụ lục này hoặc theo các hướng dẫn của WHO, US FDA, EMA; phần dữ liệu lâm sàng theo các hướng dẫn của WHO, US FDA, EMA theo Phụ lục I ban hành kèm theo Thông tư này.

2. Đối với sinh phẩm là probiotics (men tiêu hóa) thực hiện theo quy định tại mục B Phụ lục này.

### III. VẮC XIN

1. Các thay đổi sau thực hiện theo quy định tại Mục B Phụ lục này, bao gồm:  
 - Các nội dung thay đổi nhỏ yêu cầu phê duyệt: MiV-PA1 (Thay đổi tên thuốc thành phẩm), MiV-PA36 (Thay đổi cơ sở đăng ký).

- Các nội dung thay đổi nhỏ chỉ yêu cầu thông báo (Notification): MiV-N1 (Thay đổi tên, địa chỉ của cơ sở đăng ký, cập nhật thông tin liên quan đến cơ sở đăng ký), MiV-N3 (Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất dược chất, tá dược, vỏ nang), MiV-N4 (Bỏ bớt cơ sở sản xuất dược chất), MiV-N7 (Bỏ bớt quy cách đóng gói thuốc thành phẩm), MiV-N8 (Thay đổi tên cơ sở sản xuất do thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất), MiV-N9 (Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm), MiV-N10 (Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở xuất xưởng lô), MiV-N11 (Thay đổi tên và /hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở chịu trách nhiệm về kiểm nghiệm chất lượng thuốc thành phẩm (khi địa điểm cơ sở không thay đổi).

2. Ngoài các trường hợp thay đổi quy định tại khoản 1 mục này, hồ sơ đề nghị thay đổi liên quan chất lượng, an toàn, hiệu quả phải được phê duyệt trước khi thực hiện; hồ sơ cần nộp tham khảo các tài liệu theo hướng dẫn của WHO về thay đổi, bổ sung đối với vắc xin (WHO TRS 993 hoặc bản cập nhật tài liệu này) hoặc theo hướng dẫn của EMA hoặc US FDA.

3. Ngoài ra, để đáp ứng quy định quản lý tại Việt Nam, đối với nội dung cập nhật chủng cúm mùa, cập nhật chủng virus SARS-CoV 2 được quy định cụ thể như sau:

|  |  |
|--|--|
| <b>Nội dung thay đổi 1 (MiV-PA1.C)</b> | <b>Cập nhật chủng cúm mùa hàng năm, cập nhật chủng virus SARS-CoV 2</b>  |
| Điều kiện đáp ứng (C)                  | Không có   |
| Hồ sơ cần nộp (D)                      | <p><b>Phần I (Hành chính):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Đơn đăng ký (theo mẫu).</li> <li>- Giấy chứng nhận sản phẩm dược phẩm (CPP).</li> <li>- Giấy chứng nhận xuất xưởng lô hoặc giấy chứng nhận kết quả kiểm định được cấp bởi cơ quan có thẩm quyền nước cấp CPP (là nước sản xuất hoặc nước có cơ quan quản lý theo quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này). Trường hợp không cung cấp được, yêu cầu cung cấp giấy chứng nhận kết quả kiểm định chất lượng, độ an toàn chung của Viện Kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế (NICVB) hoặc cơ sở kiểm nghiệm thuốc của nhà nước được Bộ Y tế giao nhiệm vụ kiểm định, đánh giá và giám sát vắc xin, sinh phẩm y tế.</li> <li>- Tài liệu về xuất xứ chủng gốc.</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới.</li> <li>- Mẫu nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng đã được Cục Quản lý Dược phê duyệt.</li> <li>- Mẫu nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật thông tin chủng cúm mới.</li> </ul> <p><b>Phần II: Hồ sơ chất lượng liên quan theo quy định tại mục C.2 Phụ lục này.</b></p> <p>Đối với nội dung cập nhật chủng virus SARS-CoV 2: Hồ sơ chất lượng, an toàn, hiệu quả liên quan được thực hiện theo hướng dẫn chính thức của WHO hoặc theo hướng dẫn của EMA hoặc US FDA về cập nhật chủng virus SARS-CoV</p> |
|--|---|

#### IV. THUỐC DƯỢC LIỆU, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC DƯỢC LIỆU

Thực hiện theo quy định tại Mục B Phụ lục này (kèm theo giải trình phù hợp trong trường hợp không cung cấp được đầy đủ các tài liệu cần nộp theo quy định do đặc thù riêng của thuốc dược liệu) hoặc các thay đổi quy định riêng cho thuốc dược liệu như sau:

##### 1. THAY ĐỔI LỚN

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Nội dung thay đổi 1 (MaV-1.D)</b> | <b>Thay đổi, bổ sung nguồn dược liệu</b>   |
| Điều kiện đáp ứng (C)                | Thay đổi, bổ sung theo hướng nguồn dược liệu mới được kiểm soát chất lượng tương đương hoặc ở mức cao hơn  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                    | <p><b>Phần I (Hành chính)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Đơn đăng ký (theo mẫu)</li> <li>- Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất bán thành phẩm dược liệu và dược liệu mới theo quy định tại khoản 7 Điều 22 Thông tư này.</li> </ul> <p><b>Phần II (Chất lượng):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tài liệu chất lượng phần hồ sơ nguyên liệu theo hướng dẫn tại Phụ lục III ban hành kèm theo Thông tư này;</li> <li>- Phiếu kiểm nghiệm của thuốc thành phẩm;</li> <li>- Nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm theo quy định như đối với thuốc hóa dược thay đổi/bổ sung nguồn nguyên liệu.</li> </ul> |

##### 2. THAY ĐỔI NHỎ PHẢI ĐƯỢC PHÊ DUYỆT CỦA CƠ QUAN QUẢN LÝ

| STT                                    | Nội dung thay đổi/bổ sung  |
|--|--|
| <b>Nội dung thay đổi 1 (MiV-PA1.D)</b> | <b>Thay đổi chất chuẩn để kiểm nghiệm nguyên liệu</b>  |
| Điều kiện đáp ứng (C)                  | Tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu không đổi ngoại trừ chất chuẩn sử dụng.  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                      | <p><b>Phần I (Hành chính):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Đơn đăng ký (theo mẫu)</li> </ul> <p><b>Phần II (Chất lượng):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Giải trình lý do, căn cứ khoa học đối với nội dung thay đổi</li> <li>- Bảng so sánh tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm đã được phê duyệt và sau khi thay đổi chất chuẩn</li> <li>- Bản tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm thay đổi</li> <li>- Phiếu kiểm nghiệm thành phẩm được kiểm tra theo tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm sau khi đã thay đổi chất chuẩn</li> <li>- Phiếu kiểm nghiệm của chất chuẩn mới xin thay đổi</li> <li>- Các tài liệu liên quan khác (nếu có)</li> </ul> |
| <b>Nội dung thay đổi 2 (MiV-PA2.D)</b> | <b>Thay đổi/bổ sung/bỏ bớt nhà sản xuất bao bì</b>   |
| Điều kiện đáp ứng (C)                  | - Không làm thay đổi chất lượng và độ ổn định của thuốc  |
| Hồ sơ cần nộp (D)                      | <p><b>Phần I (Hành chính):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Đơn đăng ký (theo mẫu)</li> </ul> <p><b>Phần II (Chất lượng):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiêu chuẩn chất lượng bao bì (nếu có thay đổi)</li> <li>- Phiếu kiểm nghiệm bao bì</li> </ul>   |
| <b>Nội dung thay đổi 3 (MiV-</b>       | <b>Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng bán thành phẩm dược liệu</b>   |

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>PA3.D)</b>         |  |
| Điều kiện đáp ứng (C) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chỉ áp dụng cho trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của bán thành phẩm dược liệu không theo một trong các dược điển tham chiếu.</li> <li>- Thay đổi nhằm đáp ứng theo những thay đổi trong tiêu chuẩn chất lượng dược liệu tương ứng trong công thức bào chế bán thành phẩm dược liệu khi cập nhật/thay đổi theo phiên bản mới của dược điển (trường hợp tiêu chuẩn chất lượng dược liệu theo tiêu chuẩn dược điển) hoặc cập nhật các chỉ tiêu chất lượng theo dược điển tham khảo (trường hợp tiêu chuẩn chất lượng dược liệu không theo tiêu chuẩn dược điển).</li> </ul>  |
| Hồ sơ cần nộp (D)     | <p><b>Phần I (Hành chính):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Đơn đăng ký (theo mẫu)</li> </ul> <p><b>Phần II (Chất lượng):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bảng so sánh tiêu chuẩn chất lượng dược liệu đã được phê duyệt và tiêu chuẩn đề nghị thay đổi/cập nhật.</li> <li>- Phiếu kiểm nghiệm dược liệu theo tiêu chuẩn chất lượng cập nhật/thay đổi.</li> <li>- Bảng so sánh tiêu chuẩn chất lượng bán thành phẩm dược liệu đã được duyệt và tiêu chuẩn đề nghị thay đổi.</li> <li>- Bảng so sánh phân tích lô bán thành phẩm dược liệu theo tiêu chuẩn chất lượng đã được phê duyệt và tiêu chuẩn thay đổi.</li> <li>- Bản tiêu chuẩn chất lượng đề nghị thay đổi của dược liệu và bán thành phẩm dược liệu.</li> <li>- Đối với thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng phù hợp với các thay đổi theo tiêu chuẩn chất lượng mới cập nhật/thay đổi của dược liệu, yêu cầu dữ liệu thẩm tra quy trình phân tích mới.</li> </ul> |