

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
(Ban hành kèm theo Thông tư số 08 /2022/TT-BYT
ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)

A. 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, gồm các nội dung sau:

MỤC LỤC

1. GIỚI THIỆU	6
2. PHẠM VI HƯỚNG DẪN.....	6
3. KHÁC.....	6
4. TỰ VIẾT TẮT	7
5. THAY ĐỔI LỚN (MaV)	7
Nội dung thay đổi 1 (MaV- 1).....	7
Thay đổi và/hoặc bổ sung chỉ định/liều dùng/đối tượng bệnh nhân/bổ sung thông tin lâm sàng để mở rộng phạm vi sử dụng thuốc	
Nội dung thay đổi 2 (MaV-2).....	8
Thay đổi/bổ sung nội dung của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn	
Nội dung thay đổi 3 (MaV-3).....	8
Thay đổi và/hoặc 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))	
Nội dung thay đổi 4 (MaV-4)	9
Thay đổi địa điểm sản xuất	
Nội dung thay đổi 5 (MaV-5).....	10
Thay đổi địa điểm cơ sở đóng gói sơ cấp	
Nội dung thay đổi 6 (MaV-6).....	11
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	
Nội dung thay đổi 7 (MaV-7).....	12
Bổ sung, thay đổi cỡ lọ đối với thuốc thành phẩm vô khuẩn	
Nội dung thay đổi 8 (MaV-8).....	12
Bổ sung, thay đổi cỡ lọ đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn	
Nội dung thay đổi 9 (MaV-9).....	13
Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm	
Nội dung thay đổi 10 (MaV-10).....	14
Thay đổi loại hoặc lượng tá dược	
Nội dung thay đổi 11 (MaV-11).....	15
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	
Nội dung thay đổi 12 (MaV-12).....	16
Thay đổi liên quan đến bao bì đóng gói sơ cấp của thuốc thành phẩm vô khuẩn	
Nội dung thay đổi 13 (MaV-13).....	17

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 đối với thuốc vô khuẩn dạng rắn và dạng dung dịch	
Nội dung thay đổi 14 (MaV-14)	17
Bổ sung hoặc thay thế dung môi, dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng thuốc	
Nội dung thay đổi 15 (MaV-15)	18
Tăng hạn dùng thuốc thành phẩm	
Nội dung thay đổi 16 (MaV-16)	19
Thay đổi điều kiện bảo quản thuốc thành phẩm (ít khắc nghiệt hơn điều kiện bảo quản đã phê duyệt)	
Nội dung thay đổi 17 (MaV-17)	19
Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất dược chất (khi không có Giấy chứng nhận tuân thủ Dược điển châu Âu (CEP))	
6. THAY ĐỔI NHỎ CẦN PHÊ DUYỆT TRƯỚC KHI THỰC HIỆN	21
Nội dung thay đổi 1 (MiV- PA1)	21
Thay đổi tên thuốc thành phẩm	
Nội dung thay đổi 2 (MiV- PA2)	21
Thay đổi/bổ sung nội dung của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn	
Nội dung thay đổi 3 (MiV- PA3)	22
Thay đổi cơ sở/địa điểm cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô	
Nội dung thay đổi 4 (MiV- PA4)	22
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 điển châu Âu (CEP)]	
Nội dung thay đổi 5 (MiV- PA5)	23
Thay đổi cỡ lô sản xuất dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)]	
Nội dung thay đổi 6 (MiV-PA6)	23
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)	
Nội dung thay đổi 7 (MiV- PA7)	24
Thay đổi trong quy trình sản xuất dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)]	
Nội dung thay đổi 8 (MiV- PA8)	25
Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất	
Nội dung thay đổi 9 (MiV-PA9)	25
Thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng dược chất của các dược chất chưa có trong dược điển	
Nội dung thay đổi 10 (MiV- PA10)	26
Thay đổi hạn dùng hoặc thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng dược chất	
Nội dung thay đổi 11 (MiV-PA11)	26
Thay đổi điều kiện bảo quản dược chất	
Nội dung thay đổi 12 (MiV-PA12)	27
Sửa đổi giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP) của dược chất	
Nội dung thay đổi 13 (MiV-PA13)	27
Bổ sung/Thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn	
Nội dung thay đổi 14 (MiV-PA14)	28
Giảm hoặc bỏ lượng đóng dư (overages)	

Nội dung thay đổi 15 (MiV-PA15)	28
Thay đổi loại và/hoặc lượng tá dược	
Nội dung thay đổi 16 (MiV-PA16)	30
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	
Nội dung thay đổi 17 (MiV- PA17)	31
Thay đổi chất tạo màu/tạo mùi của thuốc [thêm vào, bỏ bớt hoặc thay thế (các) chất tạo màu/tạo mùi]	
Nội dung thay đổi 18 (MiV- PA18)	31
Bỏ bớt dung môi/dung dịch hòa tan, phân tán, pha loãng thuốc	
Nội dung thay đổi 19 (MiV-PA19)	32
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)	
Nội dung thay đổi 20 (MiV- PA20)	32
Thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm không vô khuẩn	
Nội dung thay đổi 21 (MiV-PA21)	33
Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng của tá dược	
Nội dung thay đổi 22 (MiV-PA22)	34
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	
Nội dung thay đổi 23 (MiV-PA23)	34
Thay đổi nguồn gốc vỏ nang cứng	
Nội dung thay đổi 24 (MiV-PA24)	35
Thay đổi trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm	
Nội dung thay đổi 25 (MiV-PA25)	36
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	
Nội dung thay đổi 26 (MiV- PA26)	36
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	
Nội dung thay đổi 27 (MiV-PA27)	37
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)	
Nội dung thay đổi 28 (MiV-PA28)	38
Thay đổi liên quan đến bao bì đóng gói sơ cấp của thuốc thành phẩm không vô khuẩn	
Nội dung thay đổi 29 (MiV-PA29)	38
Thay đổi cơ sở đóng gói thứ cấp	
Nội dung thay đổi 30 (MiV-PA30)	39
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 đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn.	
Nội dung thay đổi 31 (MiV- PA31)	39
Thay đổi, bổ sung quy cách đóng gói thứ cấp của thuốc thành phẩm	
Nội dung thay đổi 32 (MiV-PA32)	39
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)	
Nội dung thay đổi 33 (MiV-PA33)	40

Bổ sung hoặc thay thế dụng cụ đo lường của các dạng thuốc lỏng dùng đường uống và các dạng bào chế khác

Nội dung thay đổi 34 (MiV-PA34)	40
Giảm hạn dùng của thuốc thành phẩm	
Nội dung thay đổi 35 (MiV-PA35)	41
Thay đổi điều kiện bảo quản của thuốc thành phẩm (khắc nghiệt hơn so với điều kiện bảo quản đã được chấp thuận)	
Nội dung thay đổi 36 (MiV-PA36)	41
Thay đổi cơ sở đăng ký	
Nội dung thay đổi 37 (MiV-PA37)	42
Công bố thuốc có chứng minh tương đương sinh học	
Nội dung thay đổi 38 (MiV-PA38)	43
Cập nhật phân loại biệt dược gốc	
Nội dung thay đổi 39 (MiV-PA39)	47
Bổ sung, cập nhật thông tin để cung cấp thông tin thuốc, quảng cáo thuốc	
Nội dung thay đổi 40 (MiV-PA40)	49
Thay đổi hoặc bổ sung cơ sở/địa điểm chịu trách nhiệm về kiểm nghiệm chất lượng thuốc	
Nội dung thay đổi 41 (MiV-PA41)	50
Danh mục thuốc sản xuất trong nước được cấp phép lưu hành bởi một trong các cơ quan quản lý dược của nước thuộc danh sách SRA	
Nội dung thay đổi 42 (MiV-PA42)	50
Danh mục thuốc có đăng ký sử dụng nguồn nguyên liệu (dược chất) được cấp giấy chứng nhận CEP để sản xuất	
7. THAY ĐỔI NHỎ CHỈ YÊU CẦU THÔNG BÁO (NOTIFICATION)	
Nội dung thay đổi 1 (MiV-N1)	51
Thay đổi tên, địa chỉ của cơ sở đăng ký, cập nhật thông tin liên quan đến cơ sở đăng ký	
Nội dung thay đổi 2 (MiV-N2)	51
Thay đổi/bổ sung nhà sản xuất/địa điểm sản xuất tá dược	
Nội dung thay đổi 3 (MiV-N3)	51
Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất dược chất, tá dược, vỏ nang	
Nội dung thay đổi 4 (MiV-N4)	52
Bỏ bớt cơ sở sản xuất của dược chất	
Nội dung thay đổi 5 (MiV-N5) (Asean:MiV-N8)	52
Đăng ký lại giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)	
Nội dung thay đổi 6 (MiV-N6)	52
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	
Nội dung thay đổi 7 (MiV-N7)	53
Bỏ bớt quy cách đóng gói thuốc thành phẩm	
Nội dung thay đổi 8 (MiV-N8)	53
Thay đổi tên cơ sở sản xuất do thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất	
Nội dung thay đổi 9 (MiV-N9)	53
Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm	
Nội dung thay đổi 10 (MiV-N10)	54
Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở xuất xưởng lô	
Nội dung thay đổi 11 (MiV-N11)	54

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)

8. THUẬT NGỮ.....	55
9. THAM KHẢO.....	55
B. SINH PHẨM VÀ HUYẾT THANH CHỨA KHÁNG THỂ.....	55
C. VẮC XIN.....	56
D. THUỐC DƯỢC LIỆU, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC DƯỢC LIỆU.....	57

HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ THAY ĐỔI, BỔ SUNG ĐỐI VỚI THUỐC HÓA ĐƯỢC VÀ NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC ĐÃ ĐƯỢC CẤP SỐ ĐĂNG KÝ

1. GIỚI THIỆU

Trong suốt quá trình lưu hành của thuốc thành phẩm, cơ sở đăng ký và cơ sở sản xuất chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường cần xem xét đến tiến bộ khoa học kỹ thuật, cũng như tiến hành bất kỳ thay đổi cần thiết nào để các thuốc được sản xuất và kiểm soát dựa trên các phương pháp khoa học chung được chấp thuận. Các thay đổi này phải được sự chấp thuận của cơ quan quản lý.

Hướng dẫn này nhằm mục đích đưa ra các yêu cầu đối với hồ sơ đề nghị thay đổi/bổ sung của thuốc hóa được đã cấp số đăng ký. Hồ sơ thay đổi/bổ sung được phân loại thành thay đổi lớn, thay đổi nhỏ (phải được chấp thuận trước khi thực hiện) và thay đổi nhỏ (chỉ yêu cầu thông báo khi thực hiện). Hướng dẫn này sẽ được cập nhật định kỳ theo yêu cầu.

2. PHẠM VI HƯỚNG DẪN

Hướng dẫn về thay đổi, bổ sung của ASEAN áp dụng cho thuốc hóa được đã được cấp số đăng ký lưu hành.

3. KHÁC

3.1. Trong hướng dẫn này:

3.1.1. 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).

3.1.2. 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.

3.1.3. 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.

3.1.4. 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.

3.1.5. 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.

3.2. Đối với thuốc, nguyên liệu làm thuốc 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) và các thay đổi liên quan đến tá dược được quy định tại các nội dung MiV-N3, MiV-N6, không bắt buộc cơ sở phải nộp hồ sơ đăng ký các thay đổi, bổ sung này đến Cục Quản lý Dược. 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.

3.3. 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.

3.4. 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; 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).

3.5. Đối với các thay đổi của cùng một thuốc (trừ các nội dung thay đổi nhỏ chi yêu cầu thông báo) 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.

3.6. 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.

4. TỪ VIẾT TẮT

MaV	= Thay đổi lớn
MiV-N	= Thay đổi nhỏ (chi 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 xốp não có thể lây truyền sang người
BSE	= Bệnh xốp não ở bò có thể lây truyền sang người

5. THAY ĐỔI LỚN (MaV)

Thay đổi lớn (MaV)	
Nội dung thay đổi 1 (MaV- 1)	Thay đổi và/hoặc bổ sung chỉ định/liều dùng/đối tượng bệnh nhân/bổ sung thông tin lâm sàng để mở rộng phạm vi sử dụng thuốc
Điều kiện cần đáp	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

ứng (C)	và/hoặc mẫu nhãn 2. Không áp dụng 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn đã được duyệt. 2. Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn mới (02 bản). Bảng so sánh các nội dung thay đổi của hướng dẫn sử dụng (02 bản) và/hoặc mẫu nhãn. Trường hợp nộp hồ sơ trực tuyến chỉ yêu cầu nộp 01 bản hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn mới, 01 bản bảng so sánh. 3. Giải trình lý do thay đổi. 4. Tài liệu tham khảo và/hoặc Báo cáo của các chuyên gia lâm sàng (nếu có). 5. 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) 6. Tài liệu lâm sàng theo Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD) phần IV
Nội dung thay đổi 2 (MaV-2)	Thay đổi/bổ sung nội dung của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Thay đổi này không phải là thay đổi nhỏ và không nằm trong phạm vi MaV-1. 2. Là kết quả của thay đổi Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC) hoặc tài liệu tương đương (như USPI).
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn đã được duyệt. 2. 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. 3. Giải trình lý do thay đổi. 4. Tài liệu tham khảo và/hoặc các tài liệu lâm sàng chứng minh. 5. 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)
Nội dung thay đổi 3 (MaV-3)	Thay đổi và/hoặc 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))
Điều kiện cần đáp	1. Tiêu chuẩn chất lượng dược chất không thay đổi. 2. Trường hợp thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở sản xuất/địa điểm sản

ứng (C)	xuất của dược chất khi có Giấy chứng nhận tuân thủ Dược điển châu Âu (CEP) áp dụng MiV-PA4. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Có thể nộp một trong những tài liệu sau: a) Toàn bộ các phần từ S1-S7 theo ACTD; 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); 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. 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). 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. 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. 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. 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 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. 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 11 Điều 22 Thông tư này. <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, 5 mục này.</i>
Nội dung thay đổi 4 (MaV-4)	Thay đổi địa điểm sản xuất: a) bán thành phẩm ở dạng bulk product; b) thuốc thành phẩm.
Điều kiện	1. Không áp dụng cho những thay đổi liên quan đến cơ sở chịu trách

cần đáp ứng (C)	nhiệm xuất xưởng lô hoặc địa điểm chỉ xuất xưởng lô. 2. Cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm/ bán thành phẩm ở dạng bulk product không thay đổi. 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. 4. Thay đổi cơ sở/ địa điểm cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô áp dụng MiV-PA3. 5. Nếu có thay đổi về quy trình sản xuất, áp dụng thêm MaV-9.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 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 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. 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.
Nội dung thay đổi 5 (MaV-5)	Thay đổi địa điểm cơ sở đóng gói sơ cấp

Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Không có sự thay đổi nào ngoại trừ thay đổi địa điểm của cơ sở đóng gói sơ cấp. 2. Địa điểm đóng gói mới phải đạt GMP theo quy định phù hợp với dạng bào chế của thuốc. Đối với thuốc đóng gói tại Việt Nam, địa điểm đóng gói mới phải đã được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. 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. 2. Đối với cơ sở đóng gói theo hợp đồng, thư chỉ định và cho phép được đóng gói sơ cấp thuốc thành phẩm tại địa điểm mới có nêu cụ thể về công đoạn đóng gói được tiến hành tại địa điểm mới của cơ sở đóng gói. 3. Đối với thuốc vô khuẩn, kế hoạch thẩm định và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình đóng gói sơ cấp thuốc thành phẩm tại địa điểm mới. 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. 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.
Nội dung thay đổi 6 (MaV-6)	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: a) Mở rộng giới hạn của chỉ tiêu chất lượng; b) Bỏ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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). 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. 3. Tham khảo MiV-PA12 nếu thay đổi này dẫn đến việc xem xét lại CEP. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	(a) Mở rộng giới hạn của chỉ tiêu chất lượng 1. Giải trình về lý do đề nghị thay đổi kèm theo các dữ liệu khoa học để chứng minh. 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. 3. Tiêu chuẩn chất lượng mới của dược chất/ thuốc thành phẩm. 4. 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). 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 đề xuất biện pháp xử lý phù hợp. (b) <u>Bổ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng</u> 1. Cung cấp các tài liệu từ D1- D4. 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).
Nội dung thay đổi 7 (MaV-7)	Bổ sung, thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm vô khuẩn
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất. 2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi. 3. Công thức bào chế thuốc thành phẩm không thay đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất giữa cỡ lô đã được duyệt và cỡ lô mới. 3. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) của ít nhất 02 lô sản xuất của thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi. 4. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. 5. 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.
Nội dung thay đổi 8 (MaV-8)	Bổ sung, thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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. 2. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất. 3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.
Hồ sơ cần	1. Kế hoạch thẩm định quy trình và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình

nộp (D)	sản xuất của ít nhất 03 lô sản xuất theo cỡ lô mới. 2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất giữa cỡ lô đã được duyệt và cỡ lô mới. 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. 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. 5. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. 6. 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 giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.
Nội dung thay đổi 9 (MaV-9)	Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Địa điểm sản xuất không thay đổi. Nếu thay đổi địa điểm sản xuất, áp dụng thêm MaV-4. 2. Thay đổi này không ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc. 3. Thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm không vô khuẩn áp dụng theo MiV-PA20.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Mô tả quy trình sản xuất mới và giải trình về mặt kỹ thuật các lý do đề nghị thay đổi. 2. Kế hoạch thẩm định quy trình và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất mới. 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. 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. 5. 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. 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 thay đổi. 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).
Nội dung thay đổi 10 (MaV-10)	Thay đổi loại hoặc lượng tá dược 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); b) Đối với dạng bào chế giải phóng biến đổi dùng đường uống; c) Đối với các dạng bào chế đặc biệt khác như các chế phẩm vô khuẩn.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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). 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. 3. Thay thế một tá dược bằng một tá dược khác tương đương về các đặc tính sử dụng (có cùng chức năng). 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. <i>Trường hợp thay đổi loại tá dược, nhà sản xuất tá dược phải có thêm:</i> 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).
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Giải trình về đề nghị thay đổi bằng tài liệu phát triển dược học phù hợp. 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. 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. 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) 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 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). 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. 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). 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. 10. Công thức lô sản xuất mới. 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. 12. Các phần từ P3.1- P3.4 theo ACTD đã cập nhật các thay đổi phù hợp với công thức bào chế mới. 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. 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). 15. Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất tá dược mới theo quy định tại khoản 11 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.
Nội dung thay đổi 11 (MaV-11)	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
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan giữa thuốc thành phẩm trước và sau khi thay đổi đạt yêu cầu theo SUPAC-MR. 2. 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) 3. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Số liệu so sánh biểu đồ hòa tan trên ít nhất 01 lô pilot/lô sản xuất giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi. 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). 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). 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. 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. 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. 7. Phần P3.1- P3.4 theo ACTD đã cập nhật các thay đổi phù hợp với công thức bào chế mới.
Nội dung thay đổi 12 (MaV-12)	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: a) Thay đổi thành phần và lượng các thành phần trong chất liệu bao bì đóng gói đã được duyệt và/ hoặc b) Thay đổi loại bao bì đóng gói và/ hoặc c) Bổ sung thêm chất liệu bao bì đóng gói.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi. 2. Thay đổi liên quan đến bao bì đóng gói sơ cấp đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn, xem MiV-PA28.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 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. 3. Bảng chứng chứng minh không có sự tương tác giữa thuốc và bao bì đóng gói sơ cấp mới. 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. 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 thẩm 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, O₂, CO₂) 6. Các phần P3 và P7 theo ACTD đã cập nhật các nội dung thay đổi tương ứng.

	7. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm 8. Mẫu nhãn đã được duyệt và mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi).
Nội dung thay đổi 13 (MaV-13)	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 đối với thuốc vô khuẩn dạng rắn và dạng dung dịch.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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. 2. Quy cách đóng gói mới phù hợp với liều dùng và thời gian sử dụng đã được duyệt trong hướng dẫn sử dụng. 3. Chất liệu bao bì đóng gói không thay đổi. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 2. Sổ liệu thăm định quy trình sản xuất, hệ thống đóng kín và tiệt khuẩn. 3. Sổ 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. 4. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm 5. Mẫu nhãn đã được duyệt và mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi/ bổ sung).
Nội dung thay đổi 14 (MaV-14)	Bổ sung hoặc thay thế dung môi, dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng thuốc
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Thay đổi này không gây ra bất kỳ thay đổi nào về dạng bào chế, liều dùng, chỉ định, cách dùng của thuốc. 2. Bỏ bớt dung môi, dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng thuốc, xem MiV-PA18. 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 cung cấp các tài liệu phù hợp với từng loại thay đổi tương ứng.

Hồ sơ cần nộp (D)	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 được 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). 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). 3. Mẫu nhãn mới và mẫu nhãn đã được duyệt (nếu có thay đổi/ bổ sung).
Nội dung thay đổi 15 (MaV-15)	Tăng hạn dùng thuốc thành phẩm: a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/ hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/ hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Đối với (a) & (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. 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. 3. Đối với trường hợp giảm hạn dùng thuốc thành phẩm, xem MiV-PA34.
Hồ sơ cần nộp (D)	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: a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng 2. Thuyết minh về mặt kỹ thuật các lý do cho đề nghị thay đổi này. 3. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm

Nội dung thay đổi 16 (MaV-16)	Thay đổi điều kiện bảo quản thuốc thành phẩm (ít khắc nghiệt hơn điều kiện bảo quản đã phê duyệt): a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Đối với (a) & (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. 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. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	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: a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng 2. Thuyết minh về mặt kỹ thuật các lý do cho đề nghị thay đổi này. 3. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm
Nội dung thay đổi 17 (MaV-17)	Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất dược chất (khi không có Giấy chứng nhận tuân thủ Dược điển châu Âu (CEP))
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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 2. Phương pháp tổng hợp có sự thay đổi. Trường hợp phương pháp tổng hợp được chất không thay đổi, áp dụng MiV-PA7. 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. 4. Chỉ tiêu lý hóa và các chỉ tiêu liên quan khác của dược chất không thay đổi. 5. Độ ổn định của dược chất không thay đổi. 6. Nếu có thay đổi liên quan tiêu chuẩn chất lượng dược chất, áp dụng thêm MiV-PA8.

Hồ sơ cần nộp (D)	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 được cung cấp từ một trong các nước tham chiếu quy định tại Thông tư đăng ký thuốc. 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. 3. Đối với dược chất vô khuẩn, nộp báo cáo thẩm định quy trình sản xuất mới của dược chất. 4. 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. 5. 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. 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. 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. 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.
--------------------------	--

6. THAY ĐỔI NHỎ CẦN PHÊ DUYỆT TRƯỚC KHI THỰC HIỆN

Thay đổi nhỏ (MiV-PA) cần phê duyệt trước khi thực hiện	
Nội dung thay đổi 1 (MiV-PA1)	Thay đổi tên thuốc thành phẩm
Điều kiện cần đáp ứng (C)	- 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...). - 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	Giấy chứng nhận được phẩm (CPP) có tên thuốc mới đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài.
Nội dung thay đổi 2 (MiV-PA2)	Thay đổi/bổ sung nội dung của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn áp dụng đối với các trường hợp sau: - Thay đổi thiết kế mà không thay đổi ý nghĩa; - Bổ sung/bỏ bớt/thay thế hình ảnh, sơ đồ, hoặc nội dung; - 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; - Thu hẹp nhóm bệnh nhân sử dụng; - Bỏ bớt chỉ định.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	- 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. - Đối với thay đổi lớn về mẫu nhãn/hướng dẫn sử dụng, xem MaV-1 và MaV-2.
Hồ sơ cần nộp (D)	- 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). - Giải trình lý do thay đổi. - Tài liệu tham khảo cho nội dung thay đổi (nếu có).

Nội dung thay đổi 3 (MiV-PA3)	Thay đổi cơ sở/địa điểm cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Chỉ áp dụng cho cơ sở xuất xưởng lô. 2. 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. 3. Cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm không thay đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. 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. 2. Số liệu thẩm 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). 3. Giấy ủy quyền từ chủ sở hữu sản phẩm ủy quyền cơ sở xuất xưởng lô mới thực hiện xuất xưởng lô (nếu có).
Nội dung thay đổi 4 (MiV-PA4)	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 điển châu Âu (CEP)]
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Tiêu chuẩn chất lượng dược chất không thay đổi. 2. Thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở sản xuất/ địa điểm sản xuất dược chất khi không có CEP, xem MaV-3.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Giấy chứng nhận tuân thủ dược 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). 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. 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. 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. 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.
Nội dung thay đổi 5 (MiV-PA5)	Thay đổi cỡ lô sản xuất dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)]
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất. 2. Tiêu chuẩn chất lượng dược chất không thay đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 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. 3. Cập nhật mục S theo ACTD.
Nội dung thay đổi 6 (MiV-PA6)	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)
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Giới hạn chỉ tiêu kiểm soát trong quy trình sản xuất chặt chẽ hơn hoặc bổ sung chỉ tiêu kiểm soát mới. 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. 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... 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 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. 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.
Nội dung thay đổi 7 (MiV-PA7)	Thay đổi trong quy trình sản xuất dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)]
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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. 2. Độ ổn định của dược chất không thay đổi. 3. Phương pháp tổng hợp dược chất không thay đổi (ví dụ: chất trung gian không thay đổi). 4. Quy trình sản xuất dược chất không sử dụng bất cứ nguyên liệu nào có nguồn gốc từ người/dộng vật đòi hỏi phải có đánh giá độ an toàn về nhiễm vi rút. 5. Chỉ tiêu lý hóa và các chỉ tiêu liên quan khác của dược chất không thay đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	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 được cung cấp từ một trong các nước tham chiếu quy định tại Thông tư đăng ký thuốc. 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. 3. Phiếu kiểm nghiệm của 02 lô dược chất được sản xuất theo quy trình sản xuất mới. 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. 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. 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. 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. 8. Đối với dược chất vô khuẩn, nộp báo cáo thẩm định quy trình sản xuất mới của dược chất. 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.
Nội dung thay đổi 8 (MiV-PA8)	Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất áp dụng đối với các trường hợp sau: a) Mức giới hạn các chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn; b) Bổ sung thêm chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng mới.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	- 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). - Đối với (b) – chỉ áp dụng cho các phương pháp không có trong dược điển. - Nếu thay đổi này dẫn đến thay đổi CEP, xem MiV-PA12. - 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. - 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. - 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).
Hồ sơ cần nộp (D)	<u>(a) Mức giới hạn các chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn:</u> - 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. - 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). - Giải trình các lý do kỹ thuật dẫn đến đề nghị thay đổi này. <u>(b) Bổ sung thêm chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng mới:</u> Ngoài những tài liệu nêu trên cần bổ sung thêm: Mô tả quy trình phân tích mới và báo cáo số liệu thẩm định quy trình phân tích mới.
Nội dung thay đổi 9 (MiV-PA9)	Thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng dược chất của các dược chất chưa có trong dược điển
Điều kiện	Kết quả thẩm định quy trình phân tích mới cho thấy quy trình phân tích

cần đáp ứng (C)	mới ít nhất là tương đương với quy trình phân tích đã được duyệt. 2. Nếu thay đổi này dẫn đến thay đổi CEP, xem MiV-PA12.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 2. Tiêu chuẩn chất lượng mới của dược chất đã cập nhật các thay đổi trong quy trình phân tích. 3. Phiếu kiểm nghiệm dược chất trên ít nhất 02 lô theo tiêu chuẩn chất lượng mới.
Nội dung thay đổi 10 (MiV-PA10)	Thay đổi hạn dùng hoặc thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng dược chất
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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 2. Không thay đổi điều kiện bảo quản. 3. Nếu thay đổi này dẫn đến thay đổi CEP, xem MiV-PA12.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 2. Tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất.
Nội dung thay đổi 11 (MiV-PA11)	Thay đổi điều kiện bảo quản dược chất
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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. 2. Không thay đổi hạn dùng/thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng của dược chất. 3. Nếu thay đổi này dẫn đến thay đổi CEP, xem MiV-PA12.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất. 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.

Nội dung thay đổi 12 (MiV-PA12)	Sửa đổi giấy chứng nhận tuân thủ được điển châu Âu (CEP) của được chất
Điều kiện cần đáp ứng (C)	Không có.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Giấy chứng nhận tuân thủ được điển châu Âu (CEP) cho được 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. 2. Kết quả phân tích lô của cơ sở sản xuất được chất thể hiện chất lượng được chất đáp ứng chuyên luận tương ứng của được điển châu Âu đồng thời đáp ứng các chỉ tiêu chất lượng/ mức chất lượng bổ sung thêm được nêu trong CEP (nếu có). 3. Số liệu chứng minh cho bất kỳ thông số nào không được nêu trong CEP do cơ sở sản xuất được chất tự công bố như dữ liệu về độ ổn định (S7) (trong trường hợp thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng được chất không nêu trong CEP) và các đặc tính lý hóa như kích thước phân tử, hiện tượng đa hình.... của được chất (nếu có). 4. Nếu thay đổi này là do thay đổi tiêu chuẩn chất lượng được 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 được chất đạt chất lượng theo tiêu chuẩn chất lượng được 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. 5. Trong trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của được 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 được chất trước khi đưa vào sản xuất thành phẩm), nếu có thay đổi trong tiêu chuẩn chất lượng được chất, yêu cầu nộp lại các phần S4-S5 theo ACTD.
Nội dung thay đổi 13 (MiV-PA13)	Bổ sung/Thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Áp dụng cho thay đổi cỡ lô nhiều nhất đến 10 lần so với cỡ lô hiện tại. 2. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất. 3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi. 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.

Hồ sơ cần nộp (D)	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. 2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất giữa cỡ lô hiện tại và cỡ lô mới. 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. 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. 5. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. 6. Các phần từ P1- P3 theo ACTD đã cập nhật phù hợp với cỡ lô sản xuất mới.
Nội dung thay đổi 14 (MiV-PA14)	Giảm hoặc bỏ lượng đóng dư (overages)
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Chỉ áp dụng cho thay đổi lượng đóng dư của dược chất. 2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Giải trình về các lý do thay đổi. 2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất đã được duyệt và công thức lô sản xuất mới. 3. Phiếu kiểm nghiệm của 02 lô thuốc thành phẩm sản xuất theo công thức lô mới. 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.
Nội dung thay đổi 15 (MiV-PA15)	Thay đổi loại và/hoặc lượng tá dược 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); b) Đối với dạng bào chế không đặc biệt khác như dung dịch uống, chế phẩm dùng ngoài.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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 thức thuốc). 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. - Thay thế một tá dược bằng một tá dược khác tương đương về đặc tính sử dụng (có cùng chức năng). - 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. - 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).
Hồ sơ cần nộp (Đ)	- Giải thích về đề nghị thay đổi bằng tài liệu phát triển dược học phù hợp. - 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. - 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. - 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). - 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. - 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). - 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 có thay đổi. - 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). - 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. - Công thức lô sản xuất mới. - Kế hoạch thẩm định và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất của ít nhất 03 lô thuốc thành phẩm sản xuất theo công thức bào chế mới. - Các phần P3.1 đến P3.4 theo ACTD đã cập nhật phù hợp với công thức bào chế mới. - 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. 14. Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất tá được mới theo quy định tại khoản 11 Điều 22 Thông tư này. Không yêu cầu tài liệu này đối với tá được đã có Giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam.
Nội dung thay đổi 16 (MiV-PA16)	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
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. 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. 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). 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 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). 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). 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. 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. 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.

	7. Phần P3.1 đến P3.4 theo ACTD đã cập nhật các thay đổi tương ứng.
Nội dung thay đổi 17 (MiV-PA17)	Thay đổi chất tạo màu/tạo mùi của thuốc [thêm vào, bỏ bớt hoặc thay thế (các) chất tạo màu/tạo mùi]
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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. 2. Chất tạo màu/tạo mùi mới không bị cấm dùng trong dược phẩm. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 2. Công thức bào chế cho 01 đơn vị liều và công thức lô sản xuất thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi. 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. 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. 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 y có thẩm quyền cấp. 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. 7. Phần P3.1 đến P3.4 theo ACTD đã được cập nhật các thay đổi phù hợp.
Nội dung thay đổi 18 (MiV-PA18)	Bỏ bớt dung môi/dung dịch hòa tan, phân tán, pha loãng thuốc
Điều kiện cần đáp	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.

ứng (C)	
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.
Nội dung thay đổi 19 (MiV-PA19)	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)
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi. 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. 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... 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	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). 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. 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. 4. Bảng so sánh kiểm soát trong quy trình sản xuất trước và sau khi có thay đổi
Nội dung thay đổi 20 (MiV-PA20)	Thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm không vô khuẩn
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Địa điểm sản xuất không thay đổi. 2. Nguyên tắc sản xuất chung không thay đổi. 3. Thay đổi này không ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc thành phẩm. 4. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi. 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. 6. Đối với thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm, áp dụng MaV-9.

Hồ sơ cần nộp (D)	1. Mô tả quy trình sản xuất mới và giải trình về mặt kỹ thuật cho sự thay đổi này. 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. 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. 4. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. 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). 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. 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 chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp. 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.
Nội dung thay đổi 21 (MiV-PA21)	Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng của tá dược áp dụng đối với các trường hợp sau: a) Giới hạn chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn; b) Bổ sung chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng mới.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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. 2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 2. Mô tả quy trình phân tích mới (trong trường hợp bổ sung chỉ tiêu chất lượng mới). 3. Phiếu kiểm nghiệm tá dược trong trường hợp bổ sung chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng mới.

Nội dung thay đổi 22 (MiV-PA22)	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.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Đã có số liệu thẩm định quy trình phân tích mới đạt yêu cầu. 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. 3. Không có sự thay đổi về giới hạn tổng tạp chất. 4. Chỉ áp dụng đối với các chỉ tiêu chất lượng đã được duyệt trong tiêu chuẩn. 5. Không có sự xuất hiện của các tạp chất mới chưa xác định. 6. Áp dụng cho các trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của tá dược không theo được điền.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 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.
Nội dung thay đổi 23 (MiV-PA23)	Thay đổi nguồn gốc vô nang cứng, áp dụng đối với các trường hợp sau: a) Thay đổi nguồn gốc nguyên liệu sản xuất vô nang cứng; b) Thay đổi/bổ sung cơ sở sản xuất vô nang cứng.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Thay đổi từ vô nang dùng nguyên liệu có nguồn gốc động vật có nguy cơ gây bệnh TSE sang vô nang dùng nguyên liệu có nguồn gốc thực vật hoặc vô nang tổng hợp và ngược lại. 2. Không thay đổi công thức bào chế và quy trình sản xuất đã được duyệt của thuốc thành phẩm. 3. Không áp dụng khi thay đổi từ vô nang cứng sang vô nang mềm. 4. Tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của các tá dược (trừ tiêu chuẩn chất lượng vô 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. 5. Cơ sở sản xuất vô nang đáp ứng thực hành tốt sản xuất (GMP) (thực hiện theo lộ trình quy định).
Hồ sơ cần nộp (D)	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 đổi. 2. Thành phần và tiêu chuẩn chất lượng của vô nang cứng mới. 3. Phiếu kiểm nghiệm vô nang cứng mới. 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. 5. Đối với vô 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. 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. 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). 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.
Nội dung thay đổi 24 (MiV-PA24)	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: a) Giới hạn chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn; b) Bổ sung chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Áp dụng trong trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của thuốc thành phẩm không theo một trong các được diễn tham chiếu. 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. 3. Quy trình phân tích không thay đổi hoặc thay đổi rất ít (không cần thiết phải tiến hành thẩm định lại quy trình). 4. Nếu có thay đổi quy trình phân tích, áp dụng thêm MiV-PA27. 5. Nếu mở rộng giới hạn chỉ tiêu chất lượng, bỏ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng, xem MaV-6.
Hồ sơ cần nộp (D)	<u>(a) Giới hạn chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn:</u> 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. 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. 3. Giải trình về mặt kỹ thuật các lý do dẫn đến đề nghị thay đổi này. <u>(b) Bổ sung chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng:</u> Ngoài các tài liệu nêu trên yêu cầu: 4. 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 được diễn, quy trình phân tích trong được diễn mới khác quy trình phân tích được diễn cũ). 5. 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.

Nội dung thay đổi 25 (MiV-PA25)	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
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<u>(a) Tất cả các thay đổi tại mục này, trừ đường kẻ/vạch bề thuốc:</u> 1. Các ký hiệu mới không gây nhầm lẫn với thuốc thành phẩm khác đã được đăng ký. 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. 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. <u>(b) Thay đổi đường kẻ/vạch bề thuốc</u> Ngoài những điều kiện có liên quan nêu trên yêu cầu: 4. Đường kẻ/vạch bề thuốc không nhằm mục đích làm đẹp. 5. Áp dụng đối với bổ sung hoặc bỏ đường kẻ/vạch bề thuốc.
Hồ sơ cần nộp (D)	<u>(a) Tất cả các thay đổi tại mục này, trừ đường kẻ/vạch bề thuốc:</u> 1. Thành phần và tiêu chuẩn chất lượng của mực in mới dự kiến sử dụng. 2. Phiếu kiểm nghiệm của mực in mới/ nguyên liệu dùng để in mới (loại dùng trong thực phẩm, dược phẩm). 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. 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. <u>(b) Thay đổi đường kẻ/vạch bề thuốc:</u> Ngoài những tài liệu có liên quan nêu trên yêu cầu: 5. Giải trình về lý do thay đổi (ví dụ do thay đổi liều dùng). 6. Phiếu kiểm nghiệm cho 02 lô (lô sản xuất hoặc lô pilot) của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi. 7. Số liệu kiểm tra độ đồng đều đơn vị liều giữa các phần của viên thuốc sau khi bề tại thời điểm xuất xưởng (trong trường hợp bổ sung đường kẻ/ vạch bề thuốc).
Nội dung thay đổi 26 (MiV-PA26)	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: a) Dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống, viên đạn và viên đặt âm đạo; b) Các trường hợp không phải dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống, viên đạn và viên đặt âm đạo.
Điều kiện	1. Có số liệu so sánh biểu đồ hòa tan của thuốc thành phẩm trước và sau

cần đáp ứng (C)	khi có thay đổi (đối với các trường hợp có áp dụng) đạt quy định theo SUPAC-IR và SUPAC-MR. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	(a) <u>Dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống, viên đạn, viên đặt âm đạo:</u> 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. 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. 3. 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. 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). (b) <u>Không phải dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống, viên đạn, viên đặt âm đạo:</u> Ngoài những tài liệu nêu trên yêu cầu: 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).
Nội dung thay đổi 27 (MiV-PA27)	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)
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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. 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. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Mô tả quy trình phân tích mới. 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. 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. 4. Giải trình lý do thay đổi. 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.
Nội dung thay đổi 28 (MiV-PA28)	Thay đổi liên quan đến bao bì đóng gói sơ cấp của thuốc thành phẩm không vô khuẩn gồm: a) Thay đổi thành phần và lượng các thành phần của chất liệu bao bì; b) Thay đổi loại bao bì và/ hoặc chất liệu bao bì.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi. 2. Đối với thay đổi nguyên liệu bao bì sơ cấp của thuốc thành phẩm vô khuẩn, xem MaV-12.
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 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). 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. 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. 5. Mẫu nhãn đã được duyệt và mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi).
Nội dung thay đổi 29 (MiV-PA29)	Thay đổi cơ sở đóng gói thứ cấp
Điều kiện cần đáp ứng (C)	Chỉ thay đổi cơ sở đóng gói thứ cấp, tất cả các yếu tố khác không thay đổi
Hồ sơ cần nộp (D)	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. 2. Thư của chủ sở hữu sản phẩm cho phép cơ sở đóng gói mới thực hiện việc đóng gói thứ cấp (nếu có).

Nội dung thay đổi 30 (MiV-PA30)	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 đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi. 2. Quy cách đóng gói mới phù hợp với liều dùng và thời gian sử dụng đã được duyệt trong hướng dẫn sử dụng. 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. 4. Chất liệu bao bì đóng gói không thay đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Giải thích lý do thay đổi quy cách đóng gói. 2. Mẫu nhãn đã được duyệt và mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi). 3. Các phần hồ sơ P3, P7 đã sửa đổi các thông tin liên quan (nếu có thay đổi) 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. 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.
Nội dung thay đổi 31 (MiV-PA31)	Thay đổi, bổ sung quy cách đóng gói thứ cấp của thuốc thành phẩm
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Quy cách đóng gói đề nghị thay đổi, bổ sung phù hợp với liều dùng đã được duyệt trong hướng dẫn sử dụng.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Hướng dẫn sử dụng đã được duyệt. 2. Mẫu nhãn đã được duyệt và mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi). 3. 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.
Nội dung thay đổi 32 (MiV-PA32)	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)

Điều kiện cần đáp ứng (C)	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.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Các phần hồ sơ liên quan đến thay đổi (trình bày theo quy định của ACTD). 2. Bảng so sánh các nội dung thay đổi. 3. Mẫu nhãn đã được duyệt và mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi).
Nội dung thay đổi 33 (MiV-PA33)	Bổ sung hoặc thay thế dụng cụ đo lường của các dạng thuốc lỏng dùng đường uống và các dạng bào chế khác
Điều kiện cần đáp ứng (C)	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. 2. Dụng cụ mới phải tương thích với thuốc thành phẩm.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Mô tả dụng cụ đo lường mới (bao gồm hình vẽ, nếu có). 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). 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 thành phẩm.
Nội dung thay đổi 34 (MiV-PA34)	Giảm hạn dùng của thuốc thành phẩm a) Đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/ hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Đối với (a) & (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. 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. 3. Trường hợp tăng hạn dùng thuốc thành phẩm, xem MaV-15.
Hồ sơ cần nộp (D)	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: a) Đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc

	b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc c) Sau khi hòa tan, pha loãng hoặc phân tán 2. Giải trình các lý do đề nghị giảm hạn dùng của thuốc. 3. Báo cáo số lượng thuốc đang lưu hành trên thị trường. 4. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.
Nội dung thay đổi 35 (MiV-PA35)	Thay đổi điều kiện bảo quản của thuốc thành phẩm (khắc nghiệt hơn so với điều kiện bảo quản đã được chấp thuận) a) Trong bao bì đóng gói sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Đối với (a) & (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. 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. 3. Nếu thay đổi điều kiện bảo quản (ít khắc nghiệt hơn so với điều kiện bảo quản đã được duyệt), xem MaV-16.
Hồ sơ cần nộp (D)	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: a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/ hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng. 2. Giải thích về mặt kỹ thuật các lý do thay đổi điều kiện bảo quản. 3. Tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm
Nội dung thay đổi 36 (MiV-PA36)	Thay đổi cơ sở đăng ký
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Áp dụng đối với thay đổi cơ sở đăng ký
Hồ sơ cần nộp (D)	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). 2. Giấy phép sản xuất, kinh doanh thuốc 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).
Nội dung thay đổi 37 (MiV-PA37)	Công bố thuốc có chứng minh tương đương sinh học khi: 1. Trường hợp 1: Các thuốc thuộc trường hợp không bắt buộc phải nộp báo cáo tương đương sinh học trong hồ sơ đăng ký cấp giấy đăng ký lưu hành sau khi được cấp giấy đăng ký lưu hành có đề nghị công bố thuốc có chứng minh tương đương sinh học; 2. Trường hợp 2: Các thuốc đã được Cục Quản lý Dược công bố tương đương sinh học, khi cấp lại giấy đăng ký lưu hành dẫn đến thay đổi số giấy đăng ký lưu hành, có hoặc không kèm theo các thay đổi khác không ảnh hưởng/ảnh hưởng không đáng kể đến sinh khả dụng của thuốc. 3. Trường hợp 3: Các thuốc đã được Cục Quản lý Dược công bố tương đương sinh học, khi cấp lại giấy đăng ký lưu hành dẫn đến thay đổi số giấy đăng ký lưu hành và có các thay đổi khác ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của thuốc.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Trường hợp 1: Có báo cáo nghiên cứu chứng minh tương đương sinh học đáp ứng quy định. 2. Trường hợp 2: Thuốc được cấp lại giấy đăng ký lưu hành không có bất kỳ thay đổi nào so với thuốc đã được công bố có chứng minh tương đương sinh học hoặc nếu có các thay đổi, bổ sung đã được chứng minh không ảnh hưởng/ảnh hưởng không đáng kể đến sinh khả dụng của thuốc. 3. Trường hợp 3: Thuốc được cấp lại giấy đăng ký lưu hành có các thay đổi, bổ sung ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của thuốc.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Trường hợp 1: - CPP theo quy định. - Báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học theo hướng dẫn kỹ thuật của ASEAN ban hành theo Thông tư này và quy định tại Thông tư 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. 2. Trường hợp 2: - Bảng so sánh giữa thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành theo hình thức đăng ký lại và thuốc đã được công bố có tài liệu chứng minh tương đương sinh học (mẫu 12/TT). - Dữ liệu chứng minh các thay đổi không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc trong trường hợp hồ sơ đăng ký lại có thay đổi ảnh hưởng không đáng kể đến sinh khả dụng của thuốc. 3. Trường hợp 3: - Bảng so sánh giữa thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành theo hình thức đăng ký lại và thuốc đã được công bố có tài liệu chứng minh tương đương sinh học (mẫu 12/TT). - Hồ sơ nghiên cứu tương đương sinh học theo quy định tại Thông tư này và quy định tại Thông tư 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.

Nội dung thay đổi 38 (MiV-PA38)	Cập nhật phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu
Điều kiện cần đáp ứng (C)	Thuốc đề nghị phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu khi đáp ứng điều kiện sau: 1. Trường hợp 1: Thuốc đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu được sản xuất toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này được phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu thuộc một trong các trường hợp sau đây: - Thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành mới theo hình thức đăng ký lại quy định tại Thông tư số 44/2014/TT-BYT mà có cùng công thức bào chế, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu, tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm so với biệt dược gốc đã được công bố hoặc có thay đổi liên quan đến nội dung trên đã được Cơ quan quản lý Việt Nam hoặc nước sở tại phê duyệt. - Thuốc thay đổi cơ sở sản xuất và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới mà đáp ứng quy định tại điểm c khoản 1 Điều 9 Thông tư này. 2. Trường hợp 2: Thuốc sản xuất tại nước ngoài đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu không được sản xuất toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này nhưng được cấp phép lưu hành tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này được phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu thuộc một trong các trường hợp sau đây: - Thuốc có giấy đăng ký lưu hành còn hiệu lực hoặc được gia hạn hoặc được thay đổi, bổ sung không thuộc quy định tại điểm b khoản 2 Điều 55 Luật Dược; - Thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành mới theo hình thức đăng ký lại quy định tại Thông tư số 44/2014/TT-BYT mà có cùng công thức bào chế, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu, tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm so với biệt dược gốc đã được công bố hoặc có thay đổi liên quan đến nội dung trên đã được Cơ quan quản lý Việt Nam hoặc nước sở tại phê duyệt; - Thuốc thay đổi cơ sở sản xuất và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới mà đáp ứng quy định tại điểm c khoản 1 Điều 9 Thông tư này. 3. Trường hợp 3: Thuốc đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu sản xuất toàn bộ các công đoạn tại Việt Nam hoặc sản xuất một, một số công đoạn tại Việt Nam và các công đoạn sản xuất còn lại được thực hiện toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này được phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu thuộc một trong các trường hợp sau đây: - Thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành mới theo hình thức đăng ký lại quy định tại Thông tư số 44/2014/TT-BYT mà có cùng công thức bào chế, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu, tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm so với biệt dược gốc đã được công bố hoặc có thay đổi liên quan

	đến nội dung trên đã được Cơ quan quản lý Việt Nam hoặc nước sở tại phê duyệt. - Thuốc thay đổi cơ sở sản xuất và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới mà đáp ứng quy định tại điểm c khoản 1 Điều 9 Thông tư này. 4. Trường hợp 4: Thuốc đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu sản xuất một, một số công đoạn tại Việt Nam và các công đoạn sản xuất còn lại không được thực hiện toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này nhưng được cấp phép lưu hành tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này được tiếp tục phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu thuốc một trong các trường hợp sau đây: - Thuốc có giấy đăng ký lưu hành còn hiệu lực hoặc được gia hạn hoặc được thay đổi, bổ sung không thuộc trường hợp quy định tại điểm b khoản 2 Điều 55 Luật Dược; - Thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành mới theo hình thức đăng ký lại quy định tại Thông tư số 44/2014/TT-BYT mà có cùng công thức bào chế, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu, tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm so với biệt dược gốc đã được công bố hoặc có thay đổi liên quan đến nội dung trên đã được Cơ quan quản lý Việt Nam hoặc nước sở tại phê duyệt; - Thuốc thay đổi cơ sở sản xuất và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới mà đáp ứng quy định tại điểm c khoản 1 Điều 9 Thông tư này. 5. Trường hợp 5: Thuốc đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu sản xuất toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này, được đặt gia công hoặc chuyển giao công nghệ sản xuất tại Việt Nam thì thuốc gia công hoặc chuyển giao công nghệ sản xuất một, một số hoặc toàn bộ các công đoạn sản xuất tại Việt Nam và cấp giấy đăng ký lưu hành mới được tiếp tục phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu đáp ứng quy định tại điểm b khoản 1 Điều 9 Thông tư này. 6. Trường hợp 6: Thuốc đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu không được sản xuất toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này nhưng được cấp phép lưu hành tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này, được gia công hoặc chuyển giao công nghệ sản xuất tại Việt Nam thì thuốc gia công hoặc chuyển giao công nghệ sản xuất một, một số hoặc toàn bộ các công đoạn sản xuất tại Việt Nam và cấp giấy đăng ký lưu hành mới được phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu đáp ứng quy định tại điểm b khoản 1 Điều 9 Thông tư này. 7. Trường hợp 7: Thuốc chưa được Bộ Y tế công bố biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu nếu đáp ứng quy định tại điểm a khoản 1 Điều 9 Thông tư này thì được phân loại biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Trường hợp 1: Thuốc đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu được sản xuất toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuộc

danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này:

1.1 Thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành mới theo hình thức đăng ký lại quy định tại Thông tư số 44/2014/TT-BYT:

- Cam kết theo Mẫu 11A/TT về thuốc đề nghị và thuốc biệt dược gốc đã được công bố.

1.2. Thuốc thay đổi cơ sở sản xuất và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới:

- Cam kết theo Mẫu 11C/TT về thuốc đề nghị và thuốc biệt dược gốc đã được công bố.

- Tài liệu chứng minh theo Phụ lục II Thông tư này tương ứng với các nội dung thay đổi để chứng minh thuốc thay đổi cơ sở sản xuất tương đương về chất lượng so với biệt dược gốc trước khi thay đổi (nếu có thay đổi một trong các nội dung này).

2. Trường hợp 2: Thuốc sản xuất tại nước ngoài đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu không được sản xuất toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này

2.1. Thuốc có giấy đăng ký lưu hành còn hiệu lực hoặc được gia hạn giấy đăng ký lưu hành hoặc được thay đổi, bổ sung giấy đăng ký lưu hành không thuộc trường hợp quy định tại điểm b khoản 2 Điều 55 Luật Dược:

- CPP được cấp phép lưu hành bởi một trong các cơ quan quản lý quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này.

2.2. Thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành mới theo hình thức đăng ký lại quy định tại Thông tư số 44/2014/TT-BYT:

- CPP được cấp phép lưu hành bởi một các trong cơ quan quản lý quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này.

- Cam kết theo Mẫu 11A/TT về thuốc đề nghị và thuốc biệt dược gốc đã được công bố

2.3. Thuốc thay đổi cơ sở sản xuất và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới:

- CPP được cấp phép lưu hành bởi một trong các cơ quan quản lý quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này.

- Cam kết theo Mẫu 11C/TT về thuốc đề nghị và thuốc biệt dược gốc đã được công bố.

- Tài liệu chứng minh theo Phụ lục II Thông tư này tương ứng với các nội dung thay đổi để chứng minh thuốc thay đổi cơ sở sản xuất tương đương về chất lượng so với biệt dược gốc trước khi thay đổi (nếu có thay đổi một trong các nội dung này).

3. Trường hợp 3. Thuốc đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu được sản xuất toàn bộ các công đoạn tại Việt Nam hoặc sản xuất một, một số công đoạn tại Việt Nam và các công đoạn sản xuất

còn lại được thực hiện toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này:

3.1. Thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành mới theo hình thức đăng ký lại quy định tại Thông tư số 44/2014/TT-BYT:

- Cam kết theo Mẫu 11A/TT về thuốc đề nghị và thuốc biệt dược gốc đã được công bố.

3.2. Thuốc thay đổi cơ sở sản xuất và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới:

- Cam kết theo Mẫu 11C/TT về thuốc đề nghị và thuốc biệt dược gốc đã được công bố.

- Tài liệu chứng minh theo Phụ lục II Thông tư này tương ứng với các nội dung thay đổi để chứng minh thuốc thay đổi cơ sở sản xuất tương đương về chất lượng so với biệt dược gốc trước khi thay đổi (nếu có thay đổi một trong các nội dung này).

4. Trường hợp 4. Thuốc đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu được sản xuất một, một số công đoạn tại Việt Nam và các công đoạn sản xuất còn lại không được thực hiện toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuộc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này:

4.1. Thuốc có giấy đăng ký lưu hành còn hiệu lực hoặc được gia hạn giấy đăng ký lưu hành hoặc được thay đổi, bổ sung giấy đăng ký lưu hành không thuộc trường hợp quy định tại điểm b khoản 2 Điều 55 Luật Dược:

- CPP được cấp phép lưu hành bởi một trong các cơ quan quản lý quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này.

4.2 Thuốc được cấp giấy đăng ký lưu hành mới theo hình thức đăng ký lại quy định tại Thông tư số 44/2014/TT-BYT:

- CPP được cấp phép lưu hành bởi một trong các cơ quan quản lý quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này.

- Cam kết theo Mẫu 11A/TT về thuốc đề nghị và thuốc biệt dược gốc đã được công bố.

4.3. Thuốc thay đổi cơ sở sản xuất và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới:

- CPP được cấp phép lưu hành bởi một trong các cơ quan quản lý quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này.

- Cam kết theo Mẫu 11C/TT về thuốc đề nghị và thuốc biệt dược gốc đã được công bố.

- Tài liệu chứng minh theo Phụ lục II Thông tư này tương ứng với các nội dung thay đổi để chứng minh thuốc thay đổi cơ sở sản xuất tương đương về chất lượng so với biệt dược gốc trước khi thay đổi (nếu có thay đổi một trong các nội dung này).

5. Trường hợp 5. Thuốc đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu được sản xuất toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuộc

	danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này, được gia công hoặc chuyển giao công nghệ sản xuất tại Việt Nam và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới: - Cam kết theo Mẫu 11B/TT về thuốc gia công hoặc chuyển giao công nghệ sản xuất tại Việt Nam và thuốc trước gia công hoặc chuyển giao công nghệ đã được công bố biệt dược gốc. - Tài liệu chứng minh theo Phụ lục II Thông tư này tương ứng với các nội dung thay đổi để chứng minh thuốc sản xuất tại Việt Nam tương đương về chất lượng so với biệt dược gốc trước khi gia công hoặc chuyển giao (nếu có thay đổi một trong các nội dung này). 6. Trường hợp 6. Thuốc đã được Bộ Y tế công bố là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu không được sản xuất toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý thuốc danh sách quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này, gia công hoặc chuyển giao công nghệ sản xuất tại Việt Nam và được cấp giấy đăng ký lưu hành mới: - CPP thuốc trước gia công hoặc chuyển giao công nghệ được cấp phép lưu hành bởi một trong cơ quan quản lý quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này. - Cam kết theo Mẫu 11B/TT về thuốc gia công hoặc chuyển giao công nghệ sản xuất tại Việt Nam và thuốc trước chuyển giao công nghệ đã được công bố biệt dược gốc. - Tài liệu chứng minh theo Phụ lục II Thông tư này tương ứng với các nội dung thay đổi để chứng minh thuốc sản xuất tại Việt Nam tương đương về chất lượng so với biệt dược gốc trước khi gia công hoặc chuyển giao (nếu có thay đổi một trong các nội dung này). 7. Trường hợp 7. Thuốc chưa được Bộ Y tế công bố, đề nghị phân loại là biệt dược gốc, sinh phẩm tham chiếu: - CPP được cấp phép lưu hành bởi một trong các cơ quan quản lý quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này đối với thuốc không được sản xuất toàn bộ tại nước có cơ quan quản lý quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này (trừ thuốc sản xuất tại Việt Nam). - Tài liệu tiền lâm sàng và tài liệu lâm sàng (kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng đã được phê duyệt), trừ trường hợp thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành theo bộ hồ sơ ACTD hoặc ICH-CTD bao gồm hồ sơ lâm sàng của thuốc.
--	--

Nội dung thay đổi 39 (MiV-PA39)	Bổ sung, cập nhật thông tin để cung cấp thông tin thuốc, quảng cáo thuốc
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Thay đổi/bổ sung cần phê duyệt nhưng không dẫn đến thay đổi thông tin trên nhãn và hướng dẫn sử dụng thuốc (*) 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 tại mục từ 1 đến 7 Phụ lục này. 3. Trình bày toàn bộ các thông tin đề nghị theo đúng nội dung sẽ sử dụng để thông tin thuốc.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Nội dung thông tin đề nghị cập nhật. 2. Tài liệu tham khảo. 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.

(*) 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 đúng 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, bản 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.

Nội dung thay đổi 40 (MiV-PA40)	Thay đổi hoặc bổ sung cơ sở/địa điểm chịu trách nhiệm về kiểm nghiệm chất lượng
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Chỉ áp dụng cho cơ sở, địa điểm kiểm nghiệm chất lượng. 2. Cơ sở sản xuất và cơ sở đóng gói thứ cấp của thuốc thành phẩm không thay đổi. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Cam kết của cơ sở sản xuất sản phẩm/chủ sở hữu sản phẩm liên quan các nội dung sau: a) Việc thay đổi không ảnh hưởng đến tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành

	phẩm. 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. 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. 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). 3. 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). 4. Dữ liệu chuyển giao phương pháp phân tích/dữ liệu xác minh (nếu có). 5. Phần hồ sơ S2 hoặc P3 (ACTD) cập nhật các nội dung thay đổi
--	---

Nội dung thay đổi 41 (MiV-PA41)	Danh mục thuốc sản xuất trong nước được cấp phép lưu hành bởi một trong các cơ quan quản lý dược của nước thuộc danh sách SRA
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Thuốc sản xuất toàn bộ trên dây chuyền sản xuất tại Việt Nam. 2. Thuốc được cấp phép lưu hành bởi cơ quan quản lý SRA quy định tại khoản 9 Điều 2 Thông tư này có cùng các tiêu chí sau: công thức bào chế, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp kiểm nghiệm; được chất, tá dược phải có cùng tiêu chuẩn chất lượng, cơ sở sản xuất, địa điểm sản xuất
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Giấy tờ pháp lý do cơ quan quản lý dược của nước thuộc danh sách SRA cấp 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. 2. Bảng kê khai các thông tin để chứng minh thuốc lưu hành tại Việt Nam và thuốc được nước thuộc danh sách SRA cấp phép lưu hành có cùng công thức bào chế, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp kiểm nghiệm; được chất, tá dược phải có cùng tiêu chuẩn chất lượng, cơ sở sản xuất, địa điểm sản xuất.
Nội dung thay đổi 42 (MiV-PA42)	Danh mục thuốc có đăng ký sử dụng nguồn nguyên liệu (dược chất) được cấp giấy chứng nhận CEP để sản xuất
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.

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

Nội dung thay đổi 1 (MiV-N1)	Thay đổi tên, địa chỉ của cơ sở đăng ký, cập nhật thông tin liên quan đến cơ sở đăng ký
Điều kiện cần đáp ứng (C)	Cơ sở đăng ký không thay đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Đơn đăng ký có nội dung cam kết chịu trách nhiệm về nội dung thay đổi tên, địa chỉ của cơ sở đăng ký. 2. 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 chứng minh nội dung thay đổi. 3. Giấy tờ pháp lý liên quan.
Nội dung thay đổi 2 (MiV-N2)	Thay đổi/bổ sung nhà sản xuất/địa điểm sản xuất tá dược
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Tiêu chuẩn chất lượng tá dược không đổi; 2. Trường hợp có thay đổi tiêu chuẩn chất lượng tá dược, áp dụng thêm quy định tại MiV- PA21 hoặc MiV-N6
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất/địa điểm sản xuất tá dược mới theo quy định tại khoản 11 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. 2. Tiêu chuẩn chất lượng đã được phê duyệt của tá dược. 3. Phiếu kiểm nghiệm tá dược của cơ sở sản xuất tá dược.
Nội dung thay đổi 3 (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
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Địa điểm sản xuất dược chất, tá dược, vỏ nang không đổi. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Cập nhật thông tin cơ sở sản xuất dược chất, tá dược, vỏ nang. 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) 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).

Nội dung thay đổi 4 (MiV-N4)	Bỏ bớt cơ sở sản xuất của dược chất
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)
Nội dung thay đổi 5 (MiV-N5)	Đăng ký lại giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)
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.
Nội dung thay đổi 6 (MiV-N6)	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.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	- 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. - Thay đổi nhằm đáp ứng theo chuyên luận tương ứng đã được cập nhật tại phiên bản mới của dược điển. - 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 các nội dung thay đổi MaV, MiV-PA tương ứng.
Hồ sơ cần nộp (D)	- Bảng so sánh tiêu chuẩn đã được phê duyệt và tiêu chuẩn đề nghị thay đổi. - 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. - Bản tiêu chuẩn chất lượng đề nghị thay đổi. - Đối với thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng, yêu cầu dữ liệu thẩm tra quy trình phân tích mới.

Nội dung thay đổi 7 (MiV-N7)	Bỏ bớt quy cách đóng gói thuốc thành phẩm
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Các quy cách đóng gói còn lại phù hợp với liều dùng đã phê duyệt. 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.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Giải trình về lý do bỏ bớt quy cách đóng gói thuốc. 2. Mẫu nhãn đã được duyệt và mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi).
Nội dung thay đổi 8 (MiV-N8)	Thay đổi tên cơ sở sản xuất do thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Địa điểm sản xuất không đổi 2. Không có thay đổi nào ngoại trừ thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Giấy chứng nhận GMP hoặc CPP với tên mới của cơ sở sản xuất hoặc giấy xác nhận của cơ quan quản lý được phẩm có thẩm quyền về việc thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất. 2. Thư công bố của cơ sở sở hữu cũ về việc chuyển nhượng quyền sở hữu sang cơ sở sở hữu mới.
Nội dung thay đổi 9 (MiV-N9)	Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Địa điểm sản xuất không đổi. 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. 3. Không có thay đổi nào khác ngoại trừ thay đổi tên và/hoặc địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Giấy chứng nhận GMP hoặc CPP với tên và/hoặc địa chỉ mới của nhà sản xuất. 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. 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.

Nội dung thay đổi 10 (MiV-N10)	Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở xuất xưởng lô
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Cơ sở sản xuất thuốc không đổi. 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-PA37. 3. Địa điểm cơ sở xuất xưởng lô không đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. 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. 2. Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc của cơ sở xuất xưởng lô mới đối với thuốc sản xuất trong nước
Nội dung thay đổi 11 (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)
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Cơ sở sản xuất thuốc không thay đổi. 2. Địa điểm kiểm nghiệm chất lượng không thay đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. 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). 2. 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). 3. Cam kết của cơ sở đăng ký về việc thay đổi không liên quan đến việc thay đổi địa điểm kiểm nghiệm chất lượng.

8. THUẬT NGỮ

Tham khảo thuật ngữ theo ACTD/ACTR

9. THAM KHẢO

1. EMA Variation guideline, 2008
2. Communication from the Commission Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products - Official Journal of the European Union (C 17/1 of 22.01.2010)
3. Commission Regulation (EC) No 1234/2008 Official Journal of the European Union (L334 of 12 December 2008)
4. WHO Guidance on Variations To A Prequalified Product Dossier, 2007
5. SUPAC Guideline Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-up and Post-approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing and *In Vivo* Bioequivalence Documentation, November 1995
6. SUPAC-MR: Modified Release Solid, Oral Dosage Forms, Scale-Up and Post - approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and *In Vivo* Bioequivalence Documentation, September 1997
7. WHO Technical Report Series, No. 953, 2009
8. WHO Quality Assurance of Pharmaceuticals – A Compendium of Guidelines and Related Materials – Volume 1
9. ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product, version 6, May/2013
10. ASEAN Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration
11. ASEAN Guideline for Validation of Analytical Procedures
12. ASEAN Guideline for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies, 21 July 2004

B. SINH PHẨM, HUYẾT THANH CHỨA KHÁNG THỂ

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 A Phụ lục này; hồ sơ chất lượng thực hiện theo quy định tại mục A 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 IV ban hành kèm theo Thông tư này.

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

3. Một số quy định khác thực hiện theo quy định tại mục A.3 Phụ lục này.

C. VẮC XIN

1. Các thay đổi sau thực hiện theo quy định tại Mục A Phụ lục này, bao gồm:

- Các nội dung thay đổi nhỏ yêu cầu phê duyệt: MiV-PA1 (Thay đổi tên thuốc thành phẩm), MiV-PA 36 (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 được quy định cụ thể như sau:

Nội dung thay đổi 1 (MiV-PA1.C)	Cập nhật chủng cúm mùa hàng năm
Điều kiện đáp ứng (C)	Không có
Hồ sơ cần nộp (D)	Phần I (Hành chính): - Đơn đăng ký (theo mẫu). - Giấy chứng nhận sản phẩm dược phẩm (CPP). - 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 có cơ quan quản lý đã được WHO công nhận đạt hệ thống quản lý quốc gia theo tiêu chuẩn của WHO về vắc xin (National Regulatory Authority – NRA) 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). - Tài liệu về xuất xứ chủng gốc. - Khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới. - Mẫu nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng đã được Cục Quản lý Dược phê duyệt. - Mẫu nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật thông tin chủng cúm mới. Phần II: Hồ sơ chất lượng liên quan theo quy định tại mục C.2 Phụ lục này.

D. THUỐC DƯỢC LIỆU, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC DƯỢC LIỆU

Thực hiện theo quy định tại Mục A 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

Nội dung thay đổi 1 (MaV-1.D)	Thay đổi/bổ sung nguồn dược liệu
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)	Phần I (Hành chính) - Đơn đăng ký (theo mẫu) - Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất bán thành phẩm dược liệu và dược liệu mới theo quy định tại khoản 11 Điều 22 Thông tư này. Phần II (Chất lượng): - Tài liệu chất lượng theo quy định tại khoản 1 Điều 28 Thông tư này; - Phiếu kiểm nghiệm của thuốc thành phẩm; - 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.

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

STT	Nội dung thay đổi/bổ sung
Nội dung thay đổi 1 (MiV-PA1.D)	Thay đổi chất chuẩn để kiểm nghiệm nguyên liệu
Điều kiện đáp ứng (C)	Tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu không đổi ngoại trừ chất chuẩn sử dụng.
Hồ sơ cần nộp (D)	Phần I (Hành chính): - Đơn đăng ký (theo mẫu) Phần II (Chất lượng): - Giải trình lý do, căn cứ khoa học đối với nội dung thay đổi - Bảng so sánh tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm đã được phê duyệt và sau khi thay đổi chất chuẩn - Bản tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm thay đổi - Phiếu kiểm nghiệm thành phẩm được kiểm tra theo tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm sau khi đã thay đổi chất chuẩn - Phiếu kiểm nghiệm của chất chuẩn mới xin thay đổi - Các tài liệu liên quan khác (nếu có)
Nội dung thay đổi 2 (MiV-PA2.D)	Thay đổi/bổ sung/bớt nhà sản xuất bao bì
Điều kiện đáp ứng (C)	- Không làm thay đổi chất lượng và độ ổn định của thuốc
Hồ sơ cần nộp (D)	Phần I (Hành chính): - Đơn đăng ký (theo mẫu) Phần II (Chất lượng):

	- Tiêu chuẩn chất lượng bao bì (nếu có thay đổi) - Phiếu kiểm nghiệm bao bì
Nội dung thay đổi 3 (MiV-PA3.D)	Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng bán thành phẩm dược liệu
Điều kiện đáp ứng (C)	- Chỉ áp dụng cho trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của bán thành phẩm dược liệu không theo một trong các được điển tham chiếu. - 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).
Hồ sơ căn nộ (D)	Phần I (Hành chính): - Đơn đăng ký (theo mẫu) Phần II (Chất lượng): - Bảng so sánh tiêu chuẩn chất lượng dược liệu đã được phê duyệt và tiêu chuẩn đề nghị thay đổi/cập nhật. - Phiếu kiểm nghiệm dược liệu theo tiêu chuẩn chất lượng cập nhật/thay đổi. - Bảng so sánh tiêu chuẩn chất lượng bán thành phẩm dược liệu đã được duyệt và tiêu chuẩn đề nghị thay đổi. - 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. - Bản tiêu chuẩn chất lượng đề nghị thay đổi của dược liệu và bán thành phẩm dược liệu. - 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.

Phụ lục III
CÁC TRƯỜNG HỢP YÊU CẦU THẨM ĐỊNH LẠI
TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP KIỂM NGHIỆM

(Ban hành kèm theo Thông tư số 08 /2022/TT-BYT

ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)

1. Các số liệu thẩm định phương pháp chưa chứng minh tính khả thi của phương pháp phân tích.
2. Các số liệu thẩm định phương pháp chưa đủ thuyết phục để chứng minh tính đặc hiệu của phương pháp phân tích (chưa chứng minh được các phương pháp phân tích (định tính, định lượng, độ tinh khiết, tạp chất...) áp dụng đối với một dược chất trong công thức không bị ảnh hưởng bởi các dược chất khác cũng như các thành phần tá dược khác có mặt trong công thức).
3. Các phương pháp phân tích mới hoặc các kỹ thuật phân tích mới được dùng để đánh giá chất lượng của một dạng bào chế chưa được áp dụng tại Việt Nam.
4. Các phương pháp phân tích mới hay các kỹ thuật phân tích mới đối với một hoạt chất chưa được áp dụng tại Việt Nam.

Phụ lục IV
HƯỚNG DẪN VỀ PHÁT TRIỂN LÂM SÀNG
THUỐC PHỐI HỢP CỐ ĐỊNH LIỀU, SINH PHẨM TƯƠNG TỰ

(Ban hành kèm theo Thông tư số 08 /2022/TT-BYT

ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)

Hướng dẫn về phát triển lâm sàng thực hiện theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam, của các tổ chức quốc tế mà Việt Nam là thành viên (WHO, ASEAN), ICH hoặc cơ quan quản lý tham chiếu theo quy định của Thông tư này. Cụ thể theo các nguồn tham khảo sau:

I. Hướng dẫn về phát triển lâm sàng thuốc phối hợp cố định liều:

1. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO): Hướng dẫn đăng ký sản phẩm thuốc phối hợp cố định liều (2005):

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js19979en/>

2. Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA): Hướng dẫn phát triển lâm sàng của thuốc phối hợp cố định liều (2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224836.pdf

3. Cơ quan Quản lý Dược phẩm, Thực phẩm Mỹ (US-FDA):

- Hướng dẫn về phát triển thuốc Phối hợp cố định liều để điều trị tăng huyết áp (2018):

<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm593825.pdf>

- Hướng dẫn về Phối hợp cố định liều, các sản phẩm thuốc đồng đóng gói và các phiên bản đơn lẻ của thuốc kháng vi-rút được cấp phép trước đây để điều trị HIV (2006):

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079742.pdf>

II. Hướng dẫn về phát triển lâm sàng sinh phẩm tương tự:

1. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO): Hướng dẫn về đánh giá sản phẩm sinh học tương tự (2009):

http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf

2. Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA):

Các hướng dẫn chung và chuyên biệt về các sản phẩm thuốc sinh học tương tự:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>

3. Cơ quan Quản lý Dược phẩm, Thực phẩm Mỹ (US-FDA):

Hướng dẫn về các vấn đề khoa học trong việc chứng minh tương tự với sinh phẩm tham chiếu (2015):

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>

Trường hợp có hướng dẫn cụ thể đối với từng loại thuốc, áp dụng theo các hướng dẫn chung nêu trên và từng hướng dẫn cụ thể. Trường hợp các hướng dẫn nêu trên có bản cập nhật, áp dụng theo bản cập nhật của các hướng dẫn này. Chấp nhận các hướng dẫn được xây dựng trên cơ sở các hướng dẫn nêu trên.

Phụ lục V

HỒ SƠ AN TOÀN, HIỆU QUẢ THUỐC DƯỢC LIỆU

(Ban hành kèm theo Thông tư số 08 /2022/TT-BYT

ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)

Yêu cầu về cấu trúc của hồ sơ an toàn, hiệu quả thuốc dược liệu bao gồm các phần như sau:

Phần I. Hồ sơ tiền lâm sàng

1. Mục lục của hồ sơ tiền lâm sàng

2. Tóm tắt nghiên cứu tiền lâm sàng

- 2.1. Mở đầu
- 2.2. Tóm tắt về dược lý học bằng văn bản và bằng bảng biểu
- 2.3. Tóm tắt về dược động học (nếu có) bằng văn bản và bằng bảng biểu
- 2.4. Tóm tắt về độc tính bằng văn bản và bằng bảng biểu

3. Báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng

4. Danh mục tài liệu tham khảo chính

Nếu cần thêm thông tin chi tiết, tham khảo hướng dẫn hồ sơ Tiền lâm sàng theo ASEAN (ACTD) hoặc ICH – CTD.

Phần II. Hồ sơ lâm sàng

1. Mục lục của hồ sơ lâm sàng

2. Tổng quan lâm sàng: Cung cấp thông tin về cơ sở phát triển sản phẩm, chương trình phát triển lâm sàng, các hướng dẫn về phát triển thuốc hoặc các quy định mà chương trình phát triển lâm sàng tuân thủ.

3. Tóm tắt lâm sàng

- 3.1. Tóm tắt về hiệu quả lâm sàng
 - 3.1.1. Cơ sở nghiên cứu và tổng quan về hiệu quả lâm sàng
 - 3.1.2. Tóm tắt kết quả các nghiên cứu riêng lẻ
 - 3.1.3. So sánh và phân tích các kết quả xuyên suốt các nghiên cứu
 - 3.1.4. Phân tích các thông tin lâm sàng liên quan đến các khuyến cáo về liều dùng
 - 3.1.5. Sự duy trì hiệu quả và/hoặc sự quen thuốc
- 3.2. Tóm tắt về tính an toàn lâm sàng
 - 3.2.1. Mức độ sử dụng thuốc
 - 3.2.2. Biến cố ngoại ý
 - 3.2.3. Đánh giá kết quả xét nghiệm
 - 3.2.4. Dấu hiệu sinh tồn, triệu chứng thực thể và các ghi nhận khác

3.3. liên quan đến sự an toàn

3.2.5. Sự an toàn đối với các nhóm dân số đặc biệt và tình huống đặc biệt

3.2.6. Các dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường (nếu có)

3.4. Bảng tóm tắt các nghiên cứu riêng lẻ

4. Báo cáo nghiên cứu lâm sàng

Nếu cần thêm thông tin chi tiết, tham khảo hướng dẫn hồ sơ lâm sàng theo ASEAN (ACTD) hoặc ICH – CTD.

Phụ lục VI
QUY ĐỊNH CẤU TRÚC SỐ ĐĂNG KÝ THUỐC,
NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

*(Ban hành kèm theo Thông tư số 08 /2022/TT-BYT
ngày 05 tháng 9 năm 2022 của Bộ Y tế)*

Cấu trúc số đăng ký gồm 12 chữ số, cụ thể như sau:

Mã nước sản xuất (3 chữ số)	Mã nhóm thuốc (1 chữ số)	Mã phân loại thuốc kê đơn (1 chữ số)	Mã phân loại thuốc kiểm soát đặc biệt (1 chữ số)	Mã thứ tự cấp (4 chữ số)	Mã năm cấp (2 chữ số)
Theo mã Quốc gia (*)	1: Hóa dược 2: Dược liệu 3: Vắc xin 4: Sinh phẩm 5: Nguyên liệu làm thuốc 6: Thuốc gia công 7: Thuốc chuyên giao công nghệ (*)	0: Thuốc không kê đơn 1: Thuốc kê đơn (*)	0: Thuốc không kiểm soát đặc biệt 1: Thuốc gây nghiện, chứa được chất gây nghiện 2: Thuốc hướng thần, chứa được chất hướng thần 3: Thuốc tiền chất, chứa tiền chất 4: Thuốc độc 5: Thuốc cấm dùng cho các bộ, ngành 6: Thuốc phóng xạ (*)	Số thứ tự cấp trong năm (*)	2 chữ số cuối của năm cấp (*)

* **Ghi chú:** Các nội dung trong cột có thể phát sinh theo quy định tại các văn bản quy phạm pháp luật có liên quan hoặc nhu cầu quản lý thực tế.