

PHỤ LỤC II
CÁC THAY ĐỔI LỚN, THAY ĐỔI NHỎ
ÁP DỤNG ĐỐI VỚI THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC ĐÃ ĐƯỢC CẤP SỐ
ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH

(Ban hành kèm theo Thông tư số /2018/TT-BYT ngày tháng năm 2018)

A. THUỐC HÓA DƯỢC

Áp dụng Hướng dẫn của ASEAN về thay đổi, bổ sung đối với thuốc hóa dược đã được cấp số đăng ký lưu hành, gồm các nội dung sau:

MỤC LỤC

1. GIỚI THIỆU	387
2. PHẠM VI HƯỚNG DẪN	387
3. KHÁC	387
4. TỪ VIẾT TẮT	388
5. THAY ĐỔI LỚN (MaV)	388
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	388
Nội dung thay đổi 2 (MaV-2) Thay đổi/bổ sung nội dung của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn.....	389
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))	389
Nội dung thay đổi 4 (MaV-4) Thay đổi địa điểm sản xuất:	390
Nội dung thay đổi 5 (MaV-5) Thay đổi địa điểm cơ sở đóng gói sơ cấp.....	391
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.....	392
Nội dung thay đổi 7 (MaV-7)	392
Bổ sung, thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm vô khuẩn	392
Nội dung thay đổi 8 (MaV-8)	393
Bổ sung, thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn	393
Nội dung thay đổi 9 (MaV-9)	394
Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm.....	394
Nội dung thay đổi 10 (MaV-10)	394
Thay đổi loại hoặc lượng tá dược	394
Nội dung thay đổi 11 (MaV-11)	396
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	396
Nội dung thay đổi 12 (MaV-12)	397
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:	397
Nội dung thay đổi 13 (MaV-13)	397
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.	397
Nội dung thay đổi 14 (MaV-14)	398
Bổ sung hoặc thay thế dung môi, dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng thuốc	398
Nội dung thay đổi 15 (MaV-15) Tăng hạn dùng thuốc thành phẩm	399

Nội dung thay đổi 16 (MaV-16)	399
Thay đổi điều kiện bảo quản thuốc thành phẩm (ít khắc nghiệt hơn điều kiện bảo quản đã phê duyệt):	399
6. THAY ĐỔI NHỎ CẦN PHÊ DUYỆT TRƯỚC KHI THỰC HIỆN	401
Nội dung thay đổi 1 (MiV- PA1) Thay đổi tên thuốc thành phẩm.....	401
Nội dung thay đổi 2 (MiV- PA2)	401
Thay đổi/bổ sung nội dung của hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn	401
Nội dung thay đổi 3 (MiV- PA3)	402
Thay đổi cơ sở/địa điểm cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô.....	402
Nội dung thay đổi 4 (MiV- PA4)	402
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)]	402
Nội dung thay đổi 5 (MiV- PA5)	403
Thay đổi cơ sở sản xuất dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)]	403
Nội dung thay đổi 6 (MiV-PA6)	403
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)	403
Nội dung thay đổi 7 (MiV- PA7)	403
Thay đổi trong quy trình sản xuất dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)].....	403
Nội dung thay đổi 8 (MiV- PA8)	404
Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất áp dụng đối với các trường hợp sau:.....	404
Nội dung thay đổi 9 (MiV-PA9)	405
Thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng dược chất của các dược chất chưa có trong dược điển	405
Nội dung thay đổi 10 (MiV- PA10)	406
Thay đổi hạn dùng hoặc thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng dược chất	406
Nội dung thay đổi 11 (MiV-PA11)	406
Thay đổi điều kiện bảo quản dược chất.....	406
Nội dung thay đổi 12 (MiV-PA12)	406
Sửa đổi giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP) của dược chất	406
Nội dung thay đổi 13 (MiV-PA13)	407
Bổ sung/Thay đổi cơ sở lô đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn.....	407
Nội dung thay đổi 14 (MiV-PA14)	408
Giảm hoặc bỏ lượng đóng dư (overages)	408
Nội dung thay đổi 15 (MiV-PA15)	408
Thay đổi loại và/hoặc lượng tá dược	408
Nội dung thay đổi 16 (MiV-PA16)	410
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.....	410
Nội dung thay đổi 17 (MiV- PA17)	410
Thay đổi chất tạo màu/tạo mùi của thuốc [thêm vào, bỏ bớt hoặc thay thế (các) chất tạo màu/tạo mùi]	410
Nội dung thay đổi 18 (MiV- PA18)	411
Bỏ bớt dung môi/dung dịch hòa tan, phân tán, pha loãng thuốc	411
Nội dung thay đổi 19 (MiV-PA19)	412

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).....	412
Nội dung thay đổi 20 (MiV- PA20)	412
Thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm không vô khuẩn	412
Nội dung thay đổi 21 (MiV-PA21)	413
Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng của tá dược áp dụng đối với các trường hợp sau:.....	413
Nội dung thay đổi 22 (MiV-PA22)	413
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.	413
Nội dung thay đổi 23 (MiV-PA23)	414
Thay đổi nguồn gốc vỏ nang cứng, áp dụng đối với các trường hợp sau:.....	414
a) Thay đổi nguồn gốc nguyên liệu sản xuất vỏ nang cứng;	414
b) Thay đổi nhà sản xuất vỏ nang cứng.	414
Nội dung thay đổi 24 (MiV-PA24)	415
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:	415
Nội dung thay đổi 25 (MiV-PA25)	415
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	415
Nội dung thay đổi 26 (MiV- PA26)	416
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:	416
Nội dung thay đổi 27 (MiV-PA27)	417
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).....	417
Nội dung thay đổi 28 (MiV-PA28)	418
Thay đổi liên quan đến bao bì đóng gói sơ cấp của thuốc thành phẩm không vô khuẩn ...	418
Nội dung thay đổi 29 (MiV-PA29)	418
Thay đổi cơ sở đóng gói thứ cấp	418
Nội dung thay đổi 30 (MiV-PA30)	419
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.....	419
Nội dung thay đổi 31 (MiV- PA31)	419
Thay đổi quy cách đóng gói thứ cấp của thuốc thành phẩm	419
Nội dung thay đổi 32 (MiV-PA32)	419
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)	419
Nội dung thay đổi 33 (MiV-PA33)	420
Bổ sung hoặc thay thế dụng cụ đo lường của các dạng thuốc lỏng dùng đường uống và các dạng bào chế khác.....	420
Nội dung thay đổi 34 (MiV-PA34)	420
Giảm hạn dùng của thuốc thành phẩm	420
Nội dung thay đổi 35 (MiV-PA35)	421
Thay đổi điều kiện bảo quản của thuốc thành phẩm (khắc nghiệt hơn so với điều kiện bảo quản đã được chấp thuận)	421
Nội dung thay đổi 36 (MiV-PA36)	421

Thay đổi cơ sở đăng ký.....	421
Nội dung thay đổi 37 (MiV-PA37)	422
Công bố thuốc có chứng minh tương đương sinh học.....	422
Nội dung thay đổi 38 (MiV-PA38)	422
Cập nhật phân loại biệt dược gốc	422
7. THAY ĐỔI/BỔ SUNG CẦN PHÊ DUYỆT NHƯNG KHÔNG DẪN ĐẾN THAY ĐỔI NHÂN VÀ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC	422
Nội dung thay đổi 39	423
Bổ sung, cập nhật thông tin để cung cấp thông tin thuốc, quảng cáo thuốc.....	423
8. THAY ĐỔI NHỎ CHỈ YÊU CẦU THÔNG BÁO (NOTIFICATION)	
Nội dung thay đổi 1 (MiV-N1)	424
Thay đổi tên, địa chỉ của cơ sở đăng ký, cập nhật thông tin liên quan đến cơ sở đăng ký.....	424
Nội dung thay đổi 2 (MiV-N2) Thay đổi chủ sở hữu sản phẩm.....	425
Nội dung thay đổi 3 (MiV-N3)	425
Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất dược chất....	425
Nội dung thay đổi 4 (MiV-N4) Bỏ bớt cơ sở sản xuất của dược chất	425
Nội dung thay đổi 5 (MiV-N5) (Asean:MiV-N8)	426
Đăng ký lại giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)	426
Nội dung thay đổi 6 (MiV-N6)	426
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 dược điển.	426
Nội dung thay đổi 7 (MiV-N7) Bỏ bớt quy cách đóng gói thuốc thành phẩm.....	426
Nội dung thay đổi 8 (MiV-N8)	427
Thay đổi tên cơ sở sản xuất do thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất.....	427
Nội dung thay đổi 9 (MiV-N9)	427
Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm ...	427
Nội dung thay đổi 10 (MiV-N10)	427
Thay đổi tên và/hoặc địa chỉ (như mã bưu điện, tên phố) của cơ sở xuất xưởng lô	427
Nội dung thay đổi 11 (MiV-N11)	428
Thay đổi mẫu nhãn, hướng dẫn sử dụng.....	428
9. THUẬT NGỮ	429
10. THAM KHẢO	429
<hr/>	
B. SINH PHẨM VÀ NGUYÊN LIỆU HÓA DƯỢC	429
C. VẮC XIN, HUYẾT THANH CHỨA KHÁNG THỂ	430
D. THUỐC DƯỢC LIỆU, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC DƯỢC LIỆU	437

HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ THAY ĐỔI, BỔ SUNG ĐỐI VỚI THUỐC HÓA DƯỢC 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 dược 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 dược 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. Bất kỳ thay đổi nào không liệt kê trong hướng dẫn này cần được xem xét và quy định bởi Cục Quản lý Dược. Có thể tham khảo các tài liệu sau:

- i. Hướng dẫn phân loại của EMA về thay đổi nhỏ loại IA, thay đổi nhỏ loại IB và thay đổi lớn loại II,
- ii. SUPAC-IR: Hướng dẫn của USFDA về nâng quy mô sản xuất và các thay đổi khác đối với các thuốc dạng rắn giải phóng ngay dùng đường uống đã được cấp số đăng ký lưu hành: Các tài liệu cần nộp về hóa học, sản xuất và kiểm soát; thử độ hòa tan *in vitro*, và nghiên cứu tương đương sinh học.

- iii. SUPAC-MR: Hướng dẫn của USFDA về nâng quy mô sản xuất và các thay đổi khác đối với các thuốc dạng rắn giải phóng biến đổi dùng đường uống đã được cấp số đăng ký lưu hành: Các tài liệu cần nộp về hóa học, sản xuất và kiểm soát; thử độ hòa tan *in vitro*, và nghiên cứu tương đương sinh học *in vivo*.
- iv. Hướng dẫn của WHO về thay đổi đối với hồ sơ thuốc thành phẩm đã được tiên đánh giá chất lượng.

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 đăng ký có các thuốc có cùng một nội dung thay đổi có thể được nộp chung trong cùng 01 hồ sơ kèm theo đơn đăng ký chung cho tất cả sản phẩm theo mẫu quy định tại Thông tư đăng ký thuốc, đối với phần chi tiết sản phẩm: yêu cầu viết riêng cho từng sản phẩm.

3.5. Đối với các thay đổi sau: thay đổi tên, địa chỉ cơ sở đăng ký, thay đổi cơ sở đăng ký, thay đổi tên cơ sở sản xuất, cách ghi địa chỉ cơ sở sản xuất mà địa điểm sản xuất ko thay đổi 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 (chỉ yêu cầu thông báo)
MiV-PA	= Thay đổi nhỏ (cần phê duyệt trước khi thực hiện)
SUPAC	= Hướng dẫn của Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ về nâng quy mô sản xuất và các thay đổi sau khi cấp số đăng ký
TSE	= Bệnh xộp não có thể lây truyền sang người
BSE	= Bệnh xộp 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 ứng (C)	1. Là kết quả của thay đổi Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC) hoặc tài liệu tương đương (như USPI) dẫn đến thay đổi hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn

Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn đã được duyệt. 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. Giải trình lý do thay đổi. Tài liệu tham khảo và/hoặc Báo cáo của các chuyên gia lâm sàng (nếu có). 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) 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)	<ol style="list-style-type: none"> Thay đổi này không phải là thay đổi nhỏ và không nằm trong phạm vi MaV-1. 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)	<ol style="list-style-type: none"> Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn đã được duyệt. 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. Giải trình lý do thay đổi. Tài liệu tham khảo và/hoặc các tài liệu lâm sàng chứng minh. 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 ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> Tiêu chuẩn chất lượng dược chất không thay đổi. Trường hợp thay đổi và/hoặc bổ sung cơ sở sản xuất/địa điểm sản xuất của dược chất khi có Giấy chứng nhận tuân thủ Dược điển châu Âu (CEP) áp dụng MiV-PA4. Trường hợp có thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất, áp dụng thêm quy định tại MAV-6 hoặc MiV- PA8 hoặc MiV-N6.

<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. Số liệu phân tích lô (dưới dạng bảng so sánh) 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. 4. 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. 5. 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 (GMP) <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>
<p>Nội dung thay đổi 4 (MaV-4)</p>	<p>Thay đổi địa điểm sản xuất: a) bán thành phẩm ở dạng bulk product; b) thuốc thành phẩm.</p>
<p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Không áp dụng cho những thay đổi liên quan đến cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô hoặc địa điểm chỉ xuất xưởng lô. 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.
<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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

	<p>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.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 độ 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 .
<p>Nội dung thay đổi 5 (MaV-5)</p>	<p>Thay đổi địa điểm cơ sở đóng gói sơ cấp</p>
<p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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.
<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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

	<p>hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.</p> <p>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.</p>
Nội dung thay đổi 6 (MaV-6)	<p>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:</p> <p>a) Mở rộng giới hạn của chỉ tiêu chất lượng;</p> <p>b) Bỏ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng.</p>
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 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). 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. Tham khảo MiV-PA12 nếu thay đổi này dẫn đến việc xem xét lại CEP. 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. CPP có nội dung đã được thay đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	<p>(a) <u>Mở rộng giới hạn của chỉ tiêu chất lượng</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Giải trình về lý do đề nghị thay đổi kèm theo các dữ liệu khoa học để chứng minh. 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. Tiêu chuẩn chất lượng mới của dược chất/ thuốc thành phẩm. 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). 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. <p>(b) <u>Bỏ bớt chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Cung cấp các tài liệu từ D1- D4. 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)	<p>Bổ sung, thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm vô khuẩn</p>
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành

	<p>đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.</p> <p>3. Công thức bào chế thuốc thành phẩm không thay đổi.</p>
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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 nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 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 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 độ 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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 cứ 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 độ 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 <ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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).

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Số liệu so sánh độ 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. CPP của thuốc có thể hiện nội dung đề nghị thay đổi. 6. Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất tá dược 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 tá dược đã có Giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam.
<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 độ 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

	<p>với công thức bào chế mới.</p> <p>13. Giải trình phù hợp kèm theo các số liệu thực nghiệm chứng minh (nếu cần) về việc các thay đổi trong công thức bào chế này không làm ảnh hưởng đến kết quả của các quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. Nếu thay đổi trong công thức bào chế này dẫn đến việc phải thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm, yêu cầu tham chiếu MiV-PA27 để bổ sung các tài liệu theo quy định.</p>
<p>Nội dung thay đổi 11 (MaV-11)</p>	<p>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</p>
<p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>	<ol style="list-style-type: none"> Số liệu so sánh độ hòa tan giữa thuốc thành phẩm trước và sau khi thay đổi đạt yêu cầu theo SUPAC-MR. 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) 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.
<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ol style="list-style-type: none"> Số liệu so sánh độ hòa tan trên ít nhất 01 lô pilot/lô sản xuất giữa các 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). 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). 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. Công thức bào chế cho 01 đơn vị liều và công thức lô sản xuất đã được duyệt và sau khi có thay đổi. 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. Phần P3.1- P3.4 theo ACTD đã cập nhật các thay đổi phù hợp với công thức bào chế mới.

<p>Nội dung thay đổi 12 (MaV-12)</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
<p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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.
<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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. Bằng 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. Mẫu nhãn đã được duyệt và mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi).
<p>Nội dung thay đổi 13 (MaV-13)</p>	<p>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.</p>
<p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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.

<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. Số liệu thăm định quy trình sản xuất, hệ thống đóng kín và tiệt khuẩn. 3. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm trong các quy cách đóng gói sơ cấp mới và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp. 4. Mẫu nhãn đã được duyệt và mẫu nhãn mới (nếu có thay đổi/ bổ sung).
<p>Nội dung thay đổi 14 (MaV-14)</p>	<p>Bổ sung hoặc thay thế dung môi, dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng thuốc</p>
<p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. Bổ 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.
<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nộp toàn bộ phần P theo ACTD đối với dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng mới và nộp phần S theo ACTD đối với các thành phần có tác dụng dược lý trong dung dịch hòa tan/ phân tán/ pha loãng mới nếu đây là các thành phần chưa có trong công thức bào chế của các dung dịch hòa tan/phân tán/ pha loãng đã được duyệt. Nộp tiêu chuẩn chất lượng của dung môi mới (nếu có sử dụng dung môi mới). 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).

<p>Nội dung thay đổi 15 (MaV-15)</p>	<p>Tăng hạn dùng thuốc thành phẩm:</p> <p>a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/ hoặc</p> <p>b) Sau khi mở nắp lần đầu và/ hoặc</p> <p>c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.</p>
<p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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. Đối với trường hợp giảm hạn dùng thuốc thành phẩm, xem MiV-PA34.
<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ol style="list-style-type: none"> Số liệu độ ổn định dài hạn của thuốc thành phẩm phù hợp với hạn dùng mới tương ứng cho ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) kèm theo các kết quả thử nghiệm vi sinh vật phù hợp trong các trường hợp: <ol style="list-style-type: none"> Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng Thuyết minh về mặt kỹ thuật các lý do cho đề nghị thay đổi này.
<p>Nội dung thay đổi 16 (MaV-16)</p>	<p>Thay đổi điều kiện bảo quản thuốc thành phẩm (ít khắc nghiệt hơn điều kiện bảo quản đã phê duyệt):</p> <p>a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc</p> <p>b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc</p> <p>c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.</p>
<p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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. 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.
<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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

	<p>02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) kèm theo các kết quả thử nghiệm vi sinh vật phù hợp trong các trường hợp:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặcb) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặcc) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng <p>2. Thuyết minh về mặt kỹ thuật các lý do cho đề nghị thay đổi này.</p>
--	---

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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> Giấy chứng nhận dược phẩm (CPP) có tên thuốc mới đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài. Giấy đăng ký nhãn hiệu hàng hóa đối với tên thuốc mới. Trường hợp đổi tên thuốc với lý do vi phạm sở hữu trí tuệ đối với nhãn hiệu hàng hóa đã được bảo hộ của một cá nhân, tổ chức khác, cơ sở đăng ký phải cung cấp văn bản của cơ quan có thẩm quyền về sở hữu trí tuệ xác nhận việc vi phạm như lý do đã nêu.
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:
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 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. <ol style="list-style-type: none"> Thay đổi không phải là thay đổi lớn và không chứa đựng 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, xem MaV-1 và MaV-2.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> Hướng dẫn sử dụng và/hoặc mẫu nhãn đã được duyệt. 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.. 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)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chỉ áp dụng cho cơ sở xuất xưởng lô. 2. Đã hoàn thành việc chuyển giao quy trình phân tích từ phòng thí nghiệm/ cơ sở xuất xưởng lô cũ sang phòng thí nghiệm/ cơ sở xuất xưởng lô mới. 3. Cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm không thay đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 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 thăm tra quy trình phân tích đã được duyệt tại địa điểm xuất xưởng lô mới hoặc hồ sơ chuyển giao quy trình phân tích đã được duyệt từ địa điểm xuất xưởng lô đã được duyệt sang địa điểm xuất xưởng lô mới.
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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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. 3. 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. 4. 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 cơ lô sản xuất dược chất [khi không có giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP)]
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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 cơ lô mới và dược chất sản xuất theo cơ 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mô tả quy trình phân tích và tóm tắt dữ liệu 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Không dẫn đến các thay đổi bất lợi về loại và/hoặc lượng tạp chất

cần đáp ứng (C)	<p>đòi hỏi phải có những nghiên cứu thêm về tính an toàn.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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/động 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 cập nhật (D)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<p>Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất áp dụng đối với các trường hợp sau:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chỉ áp dụng cho những trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được

cần đáp ứng (C)	<p>duyet 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).</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)	<p>(a) Mức giới hạn các chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>(b) Bổ sung thêm chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng mới: 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.</p>
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 cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 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. Nếu thay đổi này dẫn đến thay đổi CEP, xem MiV-PA12.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 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. Tiêu chuẩn chất lượng mới của dược chất đã cập nhật các thay đổi trong quy trình phân tích.

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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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. 4. Nếu thay đổi này dẫn đến thay đổi CEP, xem MiV-PA12.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 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 dược điển châu Âu (CEP) của dược chất
Điều kiện cần đáp ứng (C)	Không có.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Giấy chứng nhận tuân thủ dược điển châu Âu (CEP) cho dược chất bản mới nhất còn hiệu lực kèm theo tất cả các phụ lục do EDQM (Hội đồng Châu Âu về chất lượng thuốc) cấp. 2. Kết quả phân tích lô của cơ sở sản xuất dược chất thể hiện chất lượng dược chất đáp ứng chuyên luận tương ứng của dược điển

	<p>châu Âu đồng thời đáp ứng các chỉ tiêu chất lượng/ mức chất lượng bổ sung thêm được nêu trong CEP (nếu có).</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Số liệu chứng minh cho bất kỳ thông số nào không được nêu trong CEP do cơ sở sản xuất dược chất tự công bố như dữ liệu về độ ổn định (S7) (trong trường hợp thời hạn phải kiểm tra lại chất lượng dược chất không nêu trong CEP) và các đặc tính lý hóa như kích thước phân tử, hiện tượng đa hình....của dược chất (nếu có). 4. Nếu thay đổi này là do thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất, bổ sung cam kết của cơ sở sản xuất thuốc thành phẩm về việc đã tiến hành và sẽ hoàn thành nghiên cứu độ ổn định của thuốc thành phẩm sản xuất từ dược chất đạt chất lượng theo tiêu chuẩn chất lượng dược chất mới; và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp. 5. Trong trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của dược chất không phải là tiêu chuẩn theo EP (do nhà sản xuất thành phẩm không áp dụng tiêu chuẩn chất lượng theo EP để kiểm tra chất lượng dược chất trước khi đưa vào sản xuất thành phẩm), nếu có thay đổi trong tiêu chuẩn chất lượng dược chất, yêu cầu nộp lại các phần S4-S5 theo ACTD.
<p>Nội dung thay đổi 13 (MiV-PA13)</p>	<p>Bổ sung/Thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm không vô khuẩn</p>
<p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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.
<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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.

	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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 độ hòa tan giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi đạt yêu cầu theo SUPAC-IR. 3. Thay thế một tá dược bằng một tá dược khác tương đương về đặc tính sử dụng (có cùng chức năng). 4. Đối với thay đổi về loại hoặc lượng tá dược của dạng bào chế giải phóng ngay dùng đường uống (theo level 2 và 3, phần III (Thành phần và công thức)- hướng dẫn SUPAC-IR), dạng bào chế giải phóng biến đổi dùng đường uống và các dạng bào chế đặc biệt khác, xem MaV-10.

<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Giải thích 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 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. 3. Đối với các dạng bào chế rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh độ 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. 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 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. 6. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi trong đó đã cập nhật các thay đổi về mô tả hình thức mới của thuốc (trong trường hợp có thay đổi trong mô tả hình thức thuốc). 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 có thay đổi. 8. Tiêu chuẩn chất lượng của tá dược mới (nếu có sử dụng thêm tá dược chưa có trong công thức bào chế đã được duyệt). 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 của ít nhất 03 lô thuốc thành phẩm sản xuất theo công thức bào chế mới. 12. 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.
--------------------------	--

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)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Đối với các thuốc bào chế ở dạng rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh độ 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)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Số liệu so sánh độ 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Các tá dược thay đổi có cùng chức năng. Sự thay đổi này không làm

cần đáp ứng (C)	<p>thay đổi đặc tính hòa tan của thuốc thành phẩm đối với các dạng bào chế rắn dùng đường uống.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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 ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Thay đổi này không dẫn đến bất kỳ thay đổi nào về dạng bào chế, phác đồ điều trị, chỉ định, cách dùng của thuốc.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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 độ 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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 độ 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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-N9. 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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).
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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Đã có số liệu thẩm định quy trình phân tích mới đạt yêu cầu.

cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 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 điển.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<p>Thay đổi nguồn gốc vỏ nang cứng, áp dụng đối với các trường hợp sau:</p> <p>a) Thay đổi nguồn gốc nguyên liệu sản xuất vỏ nang cứng;</p> <p>b) Thay đổi nhà sản xuất vỏ nang cứng.</p>
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 7. Thay đổi từ vỏ nang dùng nguyên liệu có nguồn gốc động vật có nguy cơ gây viêm não dạng bọt (TSE) sang vỏ nang dùng nguyên liệu có nguồn gốc thực vật hoặc vỏ nang tổng hợp và ngược lại. 8. Không thay đổi công thức bào chế và quy trình sản xuất đã được duyệt của thuốc thành phẩm. 9. Không áp dụng khi thay đổi từ vỏ nang cứng sang vỏ nang mềm. 10. Tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của các tá dược (trừ tiêu chuẩn chất lượng vỏ nang mới), tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Số liệu so sánh độ 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 vỏ nang cứng mới. 3. Phiếu kiểm nghiệm vỏ 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 vỏ nang cứng sản xuất từ nguyên liệu có nguồn gốc từ động vật nhai lại, yêu cầu nộp giấy chứng nhận không có TSE hoặc BSE do cơ quan quản lý thú y có thẩm quyền cấp. 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

	<p>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).</p> <p>11. 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.</p>
Nội dung thay đổi 24 (MiV-PA24)	<p>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:</p> <p>a) Giới hạn chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn;</p> <p>b) Bổ sung chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng.</p>
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Áp dụng trong trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của thuốc thành phẩm không theo một trong các dực điển 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)	<p><u>(a) Giới hạn chỉ tiêu chất lượng chặt chẽ hơn:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 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. <p><u>(b) Bổ sung chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng:</u></p> <p>Ngoài các tài liệu nêu trên yêu cầu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 dực điển, quy trình phân tích trong dực điển mới khác quy trình phân tích dực điển 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)	<p>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</p>

<p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>	<p><u>(a) Tất cả các thay đổi tại mục này, trừ đường kẻ/vạch bề thuốc:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p><u>(b) Thay đổi đường kẻ/vạch bề thuốc</u> Ngoài những điều kiện có liên quan nêu trên yêu cầu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
<p>Hồ sơ cần nộp (D)</p>	<p><u>(a) Tất cả các thay đổi tại mục này, trừ đường kẻ/vạch bề thuốc:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p><u>(b) Thay đổi đường kẻ/vạch bề thuốc:</u> Ngoài những tài liệu có liên quan nêu trên yêu cầu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 bẻ tại thời điểm xuất xưởng (trong trường hợp bổ sung đường kẻ/ vạch bề thuốc).
<p>Nội dung thay đổi 26 (MiV-PA26)</p>	<p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
<p>Điều kiện cần đáp ứng (C)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Có số liệu so sánh độ hòa tan của thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi (đối với các trường hợp có áp dụng) đạt quy định theo SUPAC-IR và SUPAC-MR. 2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu

	<p>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.</p>
Hồ sơ cần nộp (D)	<p>(a) <u>Dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống, viên đạn, viên đặt âm đạo:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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 độ 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). <p>(b) <u>Không phải dạng bào chế rắn giải phóng ngay dùng đường uống, viên đạn, viên đặt âm đạo:</u></p> <p>Ngoài những tài liệu nêu trên yêu cầu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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.

	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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.
Nội dung thay đổi 31 (MiV-PA31)	Thay đổi quy cách đóng gói thứ cấp của thuốc thành phẩm
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Quy cách đóng gói đề nghị thay đổi phù hợp với liều dùng đã được duyệt trong hướng dẫn sử dụng.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 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 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> 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.
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)	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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. 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)	<ol style="list-style-type: none"> Số liệu độ ổn định dài hạn của thuốc thành phẩm ở điều kiện bảo quản mới trong khoảng thời gian phù hợp với hạn dùng tương ứng đã được duyệt trên ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) kèm theo các kết quả thử nghiệm vi sinh vật phù hợp trong các trường hợp: <ol style="list-style-type: none"> Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc Sau khi mở nắp lần đầu và/ hoặc Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng. Giải thích về mặt kỹ thuật các lý do thay đổi điều kiện bảo quản.
Nội dung thay đổi 36 (MiV-PA36)	Thay đổi cơ sở đăng ký
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> Áp dụng đối với thay đổi cơ sở đăng ký
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 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). 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
Điều kiện cần đáp ứng (C)	- Có nghiên cứu chứng minh tương đương sinh học đáp ứng quy định.
Hồ sơ cần nộp (D)	- CPP theo quy định tại điểm h Khoản 4 Điều 23 Thông tư này. - 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 hướng dẫn báo cáo nghiên cứu tương đương sinh học.
Nội dung thay đổi 38 (MiV-PA38)	Cập nhật phân loại biệt dược gốc
	- Thuốc đã được cấp Giấy phép lưu hành đề nghị phân loại là biệt dược gốc. - Cập nhật thông tin thay đổi của thuốc Biệt dược gốc đã được công bố.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	- Thuốc có đủ dữ liệu an toàn hiệu quả. - CPP được cấp bởi một trong các cơ quan quản lý quy định tại khoản 9, 10 Điều 2 Thông tư này hoặc thuốc biệt dược gốc chuyên giao sản xuất tại Việt Nam.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. CPP 2. Tài liệu tiền lâm sàng 3. Tài liệu lâm sàng 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. 4. Trường hợp Biệt dược gốc đã được công bố, thực hiện các thay đổi, bổ sung theo quy định chung. Thuốc tiếp tục được phân loại là biệt dược gốc nếu sau khi thay đổi thuốc đáp ứng các điều kiện công bố biệt dược gốc.

7.THAY ĐỔI/BỔ SUNG CẦN PHÊ DUYỆT NHƯNG KHÔNG DẪN ĐẾN THAY ĐỔI NHÃN VÀ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Thay đổi/bổ sung cần phê duyệt nhưng không dẫn đến thay đổi thông tin trên nhãn và hướng dẫn sử dụng thuốc (*)

Nội dung thay đổi 39	Bổ sung, cập nhật thông tin để cung cấp thông tin thuốc, quảng cáo thuốc
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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. 2. 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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.

8. 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.
	1. Đơn đăng ký có nội dung cam kết chịu trách nhiệm về nội dung thay

Hồ sơ cần nộp (D)	<p>đổi tên, địa chỉ của cơ sở đăng ký.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. Giấy tờ pháp lý liên quan .
Nội dung thay đổi 2 (MiV-N2)	Thay đổi chủ sở hữu sản phẩm
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> Cơ sở đăng ký không thay đổi. Địa điểm sản xuất không đổi.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> Thư công bố của chủ sở hữu sản phẩm cũ về việc chuyển nhượng quyền sở hữu giữa chủ sở hữu sản phẩm cũ và mới. Công văn của chủ sở hữu mới của sản phẩm công bố sự thay đổi này và cho phép người giữ giấy phép sản phẩm tại mỗi nước chịu trách nhiệm về giấy phép sản phẩm. Văn bản của chủ sở hữu mới cho phép cơ sở sản xuất tiếp tục sản xuất thuốc và văn bản của cơ sở sản xuất về việc chịu trách nhiệm sản xuất và đảm bảo tính hiệu quả, chất lượng và an toàn của thuốc (nếu chủ sở hữu mới của sản phẩm không phải là cơ sở sản xuất thuốc).
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
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> Địa điểm sản xuất dược chất không đổi. Không có thay đổi nào khác ngoại trừ thay đổi tên và/hoặc địa chỉ cơ sở sản xuất dược chất.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> Cập nhật thông tin cơ sở sản xuất dược chất. Tài liệu chứng minh (nếu có)
Nội dung thay đổi 4 (MiV-N4)	Bỏ bớt cơ sở sản xuất của dược chất
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> Cơ sở sản xuất khác đã được đăng ký.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> Công văn nếu rõ lý do rút lại hoặc loại bỏ kèm tài liệu chứng minh (nếu có)

Nội dung thay đổi 5 (MiV-N5) (Asean:MiV-N8)	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 dược điển.
Điều kiện cần đáp ứng (C)	1. Chỉ áp dụng trong trường hợp tiêu chuẩn chất lượng đã được duyệt của thuốc thành phẩm/dược chất/ tá dược là theo một trong các dược điển tham chiếu và có ghi cụ thể phiên bản dược điển. 2. Thay đổi nhằm đáp ứng theo chuyên luận tương ứng đã được cập nhật tại phiên bản mới của dược điển.
Hồ sơ cần nộp (D)	1. Đơn đăng ký thay đổi. 2. Bảng so sánh tiêu chuẩn đã được phê duyệt và tiêu chuẩn đề nghị thay đổi. 3. Dữ liệu phân tích lô. (không yêu cầu đối với trường hợp cập nhật tiêu chuẩn dược chất, tá dược mà không thay đổi tiêu chuẩn thành phẩm) 4. Bản tiêu chuẩn đề nghị thay đổi. 5. Đối với thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn thành phẩm, yêu cầu dữ liệu thẩm tra quy trình phân tích mới. Trường hợp cập nhật tiêu chuẩn tá dược theo dược điển, không thay đổi tiêu chuẩn thành phẩm, chỉ yêu cầu 1 đơn, 01 bộ hồ sơ chung cho nhiều thuốc.
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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Giấy chứng nhận GMP hoặc CPP với tên mới của cơ sở sản xuất hoặc giấy xác nhận của cơ quan quản lý dược phẩm có thẩm quyền về việc thay đổi chủ sở hữu của cơ sở sản xuất. 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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-PA37. 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 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

	<p>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.</p> <p>2. Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc của cơ sở xuất xưởng lô mới đối với thuốc sản xuất trong nước</p>
Nội dung thay đổi 11	Thay đổi mẫu nhãn, hướng dẫn sử dụng
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Không thuộc các trường hợp thay đổi lớn (MaV-1, MaV-2) và thay đổi nhỏ phải phê duyệt trước khi thực hiện (MiV-PA2). 2. Bổ sung/Thay đổi các nội dung không liên quan đến an toàn, hiệu quả, hướng dẫn sử dụng thuốc và không bắt buộc ghi trên mẫu nhãn, hướng dẫn sử dụng thuốc ngoại trừ các nội dung quy định trong khoản 2 Điều 35 Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ Y tế hướng dẫn ghi nhãn thuốc.
Hồ sơ cần nộp (D)	<ol style="list-style-type: none"> 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. Giấy tờ pháp lý liên quan (nếu có).

9. THUẬT NGỮ

Tham khảo thuật ngữ theo ACTD/ACTR

10. 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 VÀ NGUYÊN LIỆU HÓA DƯỢC

1. Đối với sinh phẩm thực hiện phần hồ sơ hành chính, hồ sơ chất lượng thực hiện theo quy định tại mục A Phụ lục này. 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. Nguyên liệu làm thuốc là dược chất, tá dược đã có Giấy đăng ký lưu hành thực hiện các thay đổi, bổ sung có liên quan theo quy định tại mục A Phụ lục này.

C. VẮC XIN, HUYẾT THANH CHỨA KHÁNG THỂ

Các thay đổi chỉ liên quan đến hồ sơ hành chính, thực hiện theo quy định tại Mục A Phụ lục này.

I. CÁC THAY ĐỔI LỚN

STT	Nội dung thay đổi/bổ sung	Điều kiện	Yêu cầu hồ sơ
1.	Hàm lượng/nồng độ các thành phần dược chất có tác dụng.	Áp dụng đối với các dạng bào chế không phân liều	- Phần I (hành chính): + Đơn (theo mẫu) + Giấy phép (CPP hoặc công văn cho phép của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại) – yêu cầu đối với thuốc nước ngoài + Thông tin sản phẩm + Mẫu nhãn. - Phần III & IV: Phần liên quan
2.	Đường dùng	Không thay đổi dạng bào chế	- Phần I (hành chính): + Đơn (theo mẫu) + Giấy phép (CPP hoặc văn bản cho phép của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại) – yêu cầu đối với thuốc nước ngoài + Thông tin sản phẩm + Mẫu nhãn. - Phần II (Chất lượng): Phần liên quan - Phần III & IV: Phần liên quan
3.	Thay đổi liều dùng		- Phần I (hành chính): + Đơn (theo mẫu) + Giấy phép (CPP hoặc công văn cho phép của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại) – yêu cầu đối với thuốc nước ngoài + Thông tin sản phẩm + Mẫu nhãn. - Phần III & IV: Phần liên quan
4.	Chỉ định	Các nội dung khác không thay đổi	- Phần I (hành chính): + Đơn (theo mẫu) + Giấy phép (CPP hoặc công văn cho phép của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại) – yêu cầu đối với thuốc nước ngoài + Thông tin sản phẩm + Mẫu nhãn. - Phần III & IV: Phần liên quan

II- THAY ĐỔI NHỎ

1-CÁC THAY ĐỔI PHẢI ĐƯỢC PHÊ DUYỆT CỦA CƠ QUAN QUẢN LÝ

ST T	Nội dung thay đổi/bổ sung	Điều kiện	Yêu cầu hồ sơ
1.	Thay đổi hoặc bổ sung thành phần tá dược (bao gồm thay đổi tỷ lệ tá dược).	- Không làm giảm chất lượng của thành phẩm.	Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (chất lượng): phần thay đổi liên quan - Tài liệu pháp lý của cơ sở sản xuất tá dược (thực hiện theo lộ trình)
2.	Thay đổi mô tả đặc tính của thành phẩm		Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (chất lượng): phần thay đổi liên quan
3.	Thay đổi chất chuẩn để kiểm nghiệm thành phẩm		Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (chất lượng): phần thay đổi liên quan
4.	Thay đổi hệ thống đóng kín của bao bì trực tiếp, gián tiếp	- Chất lượng, độ ổn định ít nhất phải tương đương với chất lượng, độ ổn định của hệ thống đóng gói bao bì cũ	Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (chất lượng): phần thay đổi liên quan
5.	Thay đổi độ ổn định/hạn dùng của thành phẩm:		
	*Tăng hạn dùng		Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (chất lượng): Phần thay đổi liên quan và theo hướng dẫn về nghiên cứu độ ổn định
	* Giảm hạn dùng		Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (Chất lượng): Phần thay đổi liên quan và theo hướng dẫn về nghiên cứu độ ổn định - Báo cáo số lượng thuốc đang lưu hành trên thị trường - Cam kết về việc cơ sở đăng ký phải phối hợp với cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu tiến hành thu hồi thuốc, nguyên liệu làm thuốc có hạn dùng lớn hơn hạn dùng thay đổi đối với thuốc đã nhập khẩu, lưu hành tại Việt Nam.
6.	Thay đổi điều kiện bảo		Phần I (Hành chính):

	quản của thành phẩm		- Đơn (theo mẫu) Phần II (chất lượng): Phần thay đổi liên quan và theo hướng dẫn về nghiên cứu độ ổn định
7.	Thay đổi qui trình sản xuất của thành phẩm: Sơ đồ, các bước, lô, mẻ, thăm định qui trình...	- Theo hướng cải tiến hơn qui trình cũ	Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (Chất lượng): Các tài liệu liên quan.
8.	Thay đổi tiêu chuẩn và/hoặc phương pháp kiểm nghiệm của thành phẩm (bao gồm cả thăm định phương pháp phân tích)	- Theo hướng chặt chẽ hơn	Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (Chất lượng): Các tài liệu liên quan.
9.	Thay đổi/bổ sung quy cách đóng gói		Phần I (Hành chính): - Đơn - Nhãn cũ đã duyệt + nhãn mới Phần II (Chất lượng): Gồm (1) Tiêu chuẩn bao bì (nếu có thay đổi bao bì, chất lượng bao bì) (2) Hồ sơ theo dõi độ ổn định của quy cách đóng gói mới (nếu có thay đổi bao bì sơ cấp).
10.	Thay đổi hình thức/ thiết kế bao bì, nhãn	Theo hướng tốt hơn và nội dung nhãn không thay đổi	Phần I (Hành chính): - Đơn - Nhãn cũ đã duyệt + nhãn mới Phần II (Chất lượng): Các tài liệu liên quan..
11.	Thay đổi hoặc bổ sung nguồn gốc nguyên liệu.	Không ảnh hưởng đến phần chất lượng (Phải có tài liệu chứng minh tiêu chuẩn nguyên liệu không thay đổi; công thức không thay đổi)	Phần I (Hành chính): - Đơn - Phần II (Chất lượng): Các tài liệu liên quan. - Tài liệu pháp lý của cơ sở sản xuất nguyên liệu.
12.	Thay đổi độ ổn định/hạn dùng của nguyên liệu	Không làm giảm chất lượng của nguyên liệu và thành phẩm.	Phần I (Hành chính): -Đơn Phần II (Chất lượng): -Phần thay đổi liên quan và theo hướng dẫn về nghiên cứu độ ổn định
13.	Thay đổi/bổ sung các nội dung về an toàn/hiệu quả (Trừ các trường hợp thuộc thay đổi lớn)		Phần I (Hành chính): - Đơn - Nhãn - Thông tin sản phẩm - Tờ hướng dẫn sử dụng, hoặc

			tóm tắt đặc tính sản phẩm, hoặc thông tin cho bệnh nhân. - Nêu rõ những điểm thay đổi. - Tài liệu chứng minh liên quan đến nội dung thay đổi
14.	Thay đổi chất chuẩn để kiểm nghiệm nguyên liệu		Phần I (Hành chính): - Đơn Phần II (Chất lượng): - Phần thay đổi liên quan
15.	Thay đổi điều kiện bảo quản của nguyên liệu		Phần I (Hành chính): - Đơn Phần II (Chất lượng): - Phần thay đổi liên quan và theo hướng dẫn về nghiên cứu độ ổn định
16.	Thay đổi qui trình sản xuất của nguyên liệu: Sơ đồ, các bước, lô, mẻ, thăm định qui trình		Phần I (Hành chính): - Đơn Phần II (Chất lượng): - Phần thay đổi liên quan.
17.	Thay đổi tiêu chuẩn và/ hoặc phương pháp kiểm nghiệm của nguyên liệu.	- Không làm thay đổi và ảnh hưởng đến tiêu chuẩn, chất lượng của thuốc thành phẩm. - Hoặc làm tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm chặt chẽ hơn hoặc tốt hơn.	Phần I (Hành chính): - Đơn Phần II (Chất lượng): - Phần thay đổi liên quan
18.	Thay đổi nhà sản xuất nguyên liệu		Phần I (Hành chính): - Đơn - Chứng nhận GMP của nhà sản xuất Phần II (Chất lượng): - Phần thay đổi liên quan
19.	Cập nhật chủng cúm mùa hàng năm		Phần I (Hành chính): - Đơn - Giấy phép lưu hành của nước sở tại hoặc nước tham chiếu. - Giấy chứng nhận kết quả kiểm định chất lượng, độ an toàn chung của Viện Kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế (NICVB) hoặc của cơ quan kiểm định quốc gia nước sản xuất/hoặc nước tham

			chiếu. - Tài liệu về xuất xứ chủng gốc. - Khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới của nước sở tại. - Khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới. - Mẫu nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng. - Phân hồ sơ chất lượng liên quan
--	--	--	--

2- THAY ĐỔI/ BỔ SUNG CẦN PHÊ DUYỆT NHƯNG KHÔNG DẪN ĐẾN THAY ĐỔI NHÃN VÀ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Thay đổi/bổ sung cần phê duyệt nhưng không dẫn đến thay đổi thông tin trên nhãn và hướng dẫn sử dụng thuốc (*)	
Nội dung Thay đổi/bổ sung 1	Bổ sung, cập nhật thông tin để cung cấp thông tin thuốc, quảng cáo thuốc
Điều kiện cần đáp ứng (C)	3. 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. 4. 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 dùng tên Biệt dược hoặc hoạt chất của thuốc đề nghị cập nhật) với giả dược hoặc với một hay nhiều thuốc khác trong cùng nhóm hoặc khác nhóm tác dụng dược lý.

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

- Các kết quả thử tương đương sinh học.

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

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

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

3. Cách thức trình bày nội dung thông tin:

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Yêu cầu đối với Tài liệu tham khảo:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 - CÁC THAY ĐỔI NHỎ CHỈ YÊU CẦU THÔNG BÁO CHO CƠ QUAN QUẢN LÝ

STT	Nội dung thay đổi/bổ sung	Điều kiện	Yêu cầu hồ sơ
1	Thay đổi mô tả đặc tính của nguyên liệu	Không làm thay đổi bản chất của nguyên liệu	Phần I (Hành chính): - Thông báo Phần II (Chất lượng): - Phần thay đổi liên quan
2	Thay đổi nội dung trên mẫu nhãn bao gồm tờ hướng dẫn sử dụng	- Không thuộc các trường hợp thay đổi lớn và thay đổi nhỏ phải phê duyệt trước khi thực hiện; - Thay đổi thiết kế (màu sắc, hình dáng, kích thước, vị trí thông tin...) trên nhãn và, hoặc các nội dung không liên quan đến thông tin, hướng dẫn sử dụng thuốc.	Phần I (Hành chính): - Thông báo - Nhãn cũ đã duyệt + nhãn mới - Bảng so sánh nội dung thay đổi - Giấy tờ pháp lý liên quan
3	Thay đổi nhà cung cấp bao bì (<i>thay thế, thêm vào hoặc loại bỏ</i>)	- Không làm thay đổi chất lượng và độ ổn định của thuốc	Phần I (Hành chính): - Thông báo - Tài liệu liên quan
4	Thay thế dụng cụ đo lường thuốc (<i>ví dụ từ muông sang cốc</i>)		Phần I (Hành chính): - Thông báo

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

Thực hiện theo quy định tại Mục A Phụ lục này (Thuốc hóa dược) hoặc các thay đổi quy định riêng cho thuốc dược liệu như sau:

I. THAY ĐỔI LỚN

STT	Nội dung thay đổi/bổ sung	Điều kiện	Yêu cầu hồ sơ
1	Hàm lượng/nồng độ các thành phần dược chất có tác dụng.	Áp dụng đối với các dạng bào chế không phân liều	- Phần I (hành chính): + Đơn (theo mẫu) + Giấy phép (CPP hoặc công văn cho phép của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại) – yêu cầu đối với thuốc nước ngoài + Thông tin sản phẩm + Mẫu nhãn. - Phần III & IV: Phần liên quan
2	Đường dùng	Không thay đổi dạng bào chế	- Phần I (hành chính): + Đơn (theo mẫu) + Giấy phép (CPP hoặc văn bản cho phép của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại)) – yêu cầu đối với thuốc nước ngoài + Thông tin sản phẩm + Mẫu nhãn. - Phần II (Chất lượng): Phần liên quan - Phần III & IV: Phần liên quan
3	Thay đổi liều dùng		- Phần I (hành chính): + Đơn (theo mẫu) + Giấy phép (CPP hoặc công văn cho phép của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại) – yêu cầu đối với thuốc nước ngoài + Thông tin sản phẩm + Mẫu nhãn. - Phần III & IV: Phần liên quan
4	Chỉ định	Các nội dung khác không thay đổi	- Phần I (hành chính): + Đơn (theo mẫu) + Giấy phép (CPP hoặc công văn cho phép của cơ quan có thẩm quyền nước sở tại) – yêu cầu đối với thuốc nước ngoài + Thông tin sản phẩm + Mẫu nhãn. - Phần III & IV: Phần liên quan
5	Thay đổi nguồn dược liệu	Thay đổi theo hướng nguồn dược liệu được kiểm soát chất lượng ở mức cao hơn	- Đơn (theo mẫu) - Phần II: tài liệu chất lượng theo quy định tại khoản 1 Điều 29 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

			<p>thuốc hóa dược thay đổi nguồn nguyên liệu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất dược liệu, bán thành phẩm dược liệu 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 dược liệu, bán thành phẩm dược liệu đã có Giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam.
--	--	--	--

II. THAY ĐỔI NHỎ

1- THAY ĐỔI NHỎ PHẢI ĐƯỢC PHÊ DUYỆT CỦA CƠ QUAN QUẢN LÝ

STT	Nội dung thay đổi/bổ sung	Điều kiện	Yêu cầu hồ sơ
1	Đổi địa điểm sản xuất/cơ sở đóng gói	- Nhà sản xuất không thay đổi - Địa điểm sản xuất mới trong cùng một quốc gia với địa điểm cũ.	Phần I (hành chính): - Đơn (theo mẫu) - Giấy phép (CPP hoặc giấy chứng nhận GMP). - Giấy chứng nhận đủ điều kiện sản xuất (đối với thuốc dược liệu sản xuất trong nước). Phần II (Chất lượng)
2	Thay đổi hoặc bổ sung thành phần tá dược (bao gồm thay đổi tỷ lệ tá dược).	- Không làm thay đổi và ảnh hưởng đến tiêu chuẩn, chất lượng của thuốc thành phẩm.	Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu)- Phần II (chất lượng): (Có thể phải chứng minh bằng kết quả tương đương sinh học). - Giấy tờ pháp lý của cơ sở sản xuất tá dược, vỏ nang 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 tá dược đã có Giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam.
3	Thay đổi cơ sở xuất xưởng lô		Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (Chất lượng): phần thay đổi liên quan
4	Thay đổi mô tả đặc tính của thành phẩm		Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (chất lượng): phần thay đổi liên quan
5	Thay đổi chất chuẩn		Phần I (Hành chính):

	để kiểm nghiệm thành phẩm		- Đơn (theo mẫu) Phần II (chất lượng): phần thay đổi liên quan
6	Thay đổi hệ thống đóng kín của bao bì trực tiếp, gián tiếp	- Chất lượng tốt hơn - Ổn định hơn	Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (chất lượng): Phần thay đổi liên quan
7	Thay đổi độ ổn định/hạn dùng của thành phẩm		
	*Tăng hạn dùng		Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (chất lượng): Phần thay đổi liên quan và theo hướng dẫn về nghiên cứu độ ổn định
	* Giảm hạn dùng		Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (Chất lượng): Phần thay đổi liên quan và theo hướng dẫn về nghiên cứu độ ổn định - Báo cáo số lượng thuốc đang lưu hành trên thị trường - Cam kết về việc cơ sở đăng ký phải phối hợp với cơ sở sản xuất, cơ sở nhập khẩu tiến hành thu hồi thuốc, nguyên liệu làm thuốc có hạn dùng lớn hơn hạn dùng thay đổi đối với thuốc đã lưu hành tại Việt Nam.
8	Thay đổi điều kiện bảo quản của thành phẩm		Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (chất lượng): Phần thay đổi liên quan và theo hướng dẫn về nghiên cứu độ ổn định
9	Thay đổi qui trình sản xuất của thành phẩm: Sơ đồ, các bước, lô, mẻ, thăm định qui trình...	- Theo hướng cải tiến hơn qui trình cũ	Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (Chất lượng): Các tài liệu liên quan.
10	Thay đổi tiêu chuẩn và/hoặc phương pháp kiểm nghiệm của thành phẩm (<i>bao gồm cả thăm định phương pháp phân tích</i>)	- Theo hướng chặt chẽ hơn	Phần I (Hành chính): - Đơn (theo mẫu) Phần II (Chất lượng): Các tài liệu liên quan.
11	Thay đổi/bổ sung quy cách đóng gói		Phần I (Hành chính): - Đơn - Nhân cũ đã duyệt + nhân mới Phần II (Chất lượng): Gồm (1)

			Tiêu chuẩn bao bì (nếu có thay đổi bao bì, chất lượng bao bì) (2) Hồ sơ theo dõi độ ổn định của quy cách đóng gói mới (nếu có thay đổi bao bì sơ cấp).
12	Thay đổi hình thức/ thiết kế bao bì, nhãn	Theo hướng tốt hơn và nội dung nhãn không thay đổi	Phần I (Hành chính): - Đơn - Nhãn cũ đã duyệt + nhãn mới Phần II (Chất lượng): Các tài liệu liên quan..

2. THAY ĐỔI/BỔ SUNG CẦN PHÊ DUYỆT NHƯNG KHÔNG DẪN ĐẾN THAY ĐỔI NHÃN VÀ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Thay đổi/bổ sung cần phê duyệt nhưng không dẫn đến thay đổi thông tin trên nhãn và hướng dẫn sử dụng thuốc (*)	
Nội dung Thay đổi/bổ sung 1	Bổ sung, cập nhật thông tin để cung cấp thông tin thuốc, quảng cáo thuốc
Điều kiện cần đáp ứng (C)	<ol style="list-style-type: none"> 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 Mục A Phụ lục này. 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)	<ol style="list-style-type: none"> Nội dung thông tin đề nghị cập nhật. Tài liệu tham khảo. 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, bàn luận, kết luận...).

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

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

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

3- THAY ĐỔI NHỎ CHỈ YÊU CẦU THÔNG BÁO (NOTIFICATION)

TT	Nội dung thay đổi/bổ sung	Điều kiện	Yêu cầu hồ sơ
1	Thay đổi nội dung trên mẫu nhãn bao gồm tờ hướng dẫn sử dụng	<ul style="list-style-type: none"> - Không thuộc các trường hợp thay đổi lớn và thay đổi nhỏ phải phê duyệt trước khi thực hiện. - Thay đổi thiết kế (màu sắc, hình dáng, kích thước, vị trí thông tin...) trên nhãn và, hoặc các nội dung không liên quan đến thông tin, hướng dẫn sử dụng thuốc. 	Phần I (Hành chính): <ul style="list-style-type: none"> - Thông báo - Nhãn cũ đã duyệt + nhãn mới - Bảng so sánh nội dung thay đổi - Giấy tờ pháp lý liên quan (nếu có)
2	Thay đổi/bổ sung các nội dung về an toàn/hiệu quả (<i>Trừ các trường hợp thuộc thay đổi lớn</i>)	Theo hướng sử dụng an toàn, hợp lý và hiệu quả hơn	Phần I (Hành chính): <ul style="list-style-type: none"> - Thông báo - Nhãn - Thông tin sản phẩm - Tờ hướng dẫn sử dụng - Nêu rõ những điểm thay đổi.
3	Thay đổi mô tả đặc tính của nguyên liệu		Phần I (Hành chính): <ul style="list-style-type: none"> - Thông báo Phần II (Chất lượng): <ul style="list-style-type: none"> - Phần thay đổi liên quan
4	Thay đổi chất chuẩn để kiểm nghiệm nguyên liệu		Phần I (Hành chính): <ul style="list-style-type: none"> - Thông báo Phần II (Chất lượng): <ul style="list-style-type: none"> - Phần thay đổi liên quan
5	Thay đổi độ ổn định/hạn dùng của nguyên liệu	Không làm ảnh hưởng đến chất lượng của thành phẩm.	Phần I (Hành chính): <ul style="list-style-type: none"> - Thông báo Phần II (Chất lượng): <ul style="list-style-type: none"> - Phần thay đổi liên quan và theo hướng dẫn về nghiên cứu độ ổn định

6	Thay đổi điều kiện bảo quản của nguyên liệu		Phần I (Hành chính): - Thông báo Phần II (Chất lượng): - Phần thay đổi liên quan và theo hướng dẫn về nghiên cứu độ ổn định
7	Thay đổi qui trình sản xuất của nguyên liệu: Sơ đồ, các bước, lô, mẻ, thăm định qui trình...(chỉ áp dụng đối với thuốc thành phẩm hóa dược).	- Theo hướng cải tiến hơn qui trình cũ. - Không làm thay đổi chất lượng và độ ổn định của nguyên liệu.	Phần I (Hành chính): - Thông báo Phần II (Chất lượng): - Phần thay đổi liên quan.
8	Thay đổi nhà cung cấp bao bì (thay thế, thêm vào hoặc loại bỏ)	- Không làm thay đổi chất lượng và độ ổn định của thuốc	Phần I (Hành chính): - Thông báo
9	Thay đổi tiêu chuẩn và/ hoặc phương pháp kiểm nghiệm của nguyên liệu	- Không làm thay đổi và ảnh hưởng đến tiêu chuẩn, chất lượng của thuốc thành phẩm. - Hoặc làm tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm chặt chẽ hơn hoặc tốt hơn.	Phần I (Hành chính): - Thông báo Phần II (Chất lượng): - Phần thay đổi liên quan
10	Thay thế dụng cụ đo lường thuốc (ví dụ từ muỗng sang cốc)		Phần I (Hành chính): - Thông báo