

**PHỤ LỤC 1. HỒ SƠ ĐỀ NGHỊ BỔ SUNG, GIẢI TRÌNH**

*(Ban hành kèm theo Công văn số 16493/QLD-CL ngày 25/8/2016 của Cục Quản lý Dược)*

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
1	19/BE-16	<b>Levofloxacin Stada 500 mg, VD-24565-16</b>	Levofloxacin (dưới dạng Levofloxacin hemihydrat) 500 mg, Hộp 1 vỉ x 7 viên, hộp 2 vỉ x 7 viên nén bao phim.	Công ty TNHH liên doanh Stada Việt Nam, Số 40 Đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore, Thuận An, Bình Dương	Tavanic 500 mg (Levofloxacin 500 mg), Sanofi Winthrop Industrie, France	Viện KN thuốc Tp. HCM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Giải trình và cung cấp bằng chứng thuốc Tavanic đáp ứng yêu cầu về nguyên tắc lựa chọn thuốc đối chứng;</li> <li>- Bổ sung cách tính cỡ mẫu người tình nguyện;</li> <li>- Levofloxacin là đồng phân L-isomer của ofloxacin, có tác dụng cao hơn nhiều lần so với dạng đồng phân D-isomer và dạng racemic. Phương pháp phân tích chưa thể hiện khả năng chọn lọc đặc hiệu đối với đồng phân L (các hướng dẫn có yêu cầu), đề nghị giải trình và cung cấp bằng chứng về tính đặc hiệu của phương pháp phân tích đối với dược chất Levofloxacin;</li> <li>- Giá trị Power của nghiên cứu &lt; 80% chưa đáp ứng với yêu cầu hiện tại trong đăng ký thuốc (Power của Cmax: 70%, phương pháp n-Query + nTerim 2.0), đề nghị giải trình;</li> <li>- Bổ sung công thức thuốc thử nghiệm và thuốc đăng ký.</li> </ul>
2	23/BE-16	<b>Lamivudine Savi 100 VD-21891-14</b>	Lamivudin 100mg Hộp 3 vỉ x 10 viên, hộp 1 chai 250 viên nén bao phim	Công ty cổ phần dược phẩm SaVi Lô Z.01-02-03a KCN trong KCN Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Tp. HCM.	Zeffix (viên nén bao phim Lamivudin 100mg) Glaxo Operations UK Ltd	Trung tâm nghiên cứu và phát triển KHCN Dược - Tổng công ty Dược Việt Nam	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung đầy đủ thông tin dược động học của Lamivudin.</li> <li>- Giải trình rõ cách tính cỡ mẫu người tình nguyện.</li> </ul>
3	24/BE-16	<b>Mypara 500 VD-21006-14</b>	Paracetamol 500mg Hộp 10 vỉ x 10 viên, chai 100 viên, chai 200 viên, chai 500 viên nén bao phim	Công ty cổ phần SPM Lô 51, Đường số 2, KCN Tân Tạo, quận Bình Tân, Tp. HCM.	Paracetamol Tablets BP 500mg Bristol Laboratories, Anh	Trung tâm dược lý lâm sàng Trường ĐH Y Hà Nội - Công ty CP nghiên cứu và kiểm nghiệm thuốc AQP	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung tài liệu liên quan đến tính pháp lý của cơ sở thử nghiệm;</li> <li>- Bổ sung quyết định chấp nhận nghiên cứu của Hội đồng đạo đức;</li> <li>- Bổ sung thông tin về cỡ lô thương mại của thuốc thử;</li> <li>- Giải trình về việc lựa chọn thuốc đối chứng đáp ứng yêu cầu về nguyên tắc lựa chọn thuốc đối chứng;</li> <li>- Bổ sung kết quả thử độ hòa tan, so sánh tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng;</li> <li>- Bảng ANOVA của báo cáo kết quả: sửa "cá thể" thành "cá thể (trình tự)".</li> </ul>

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
4	305/BE-13	<b>Fudcefu 500mg, VD-10336-10</b>	Cefuroxim 500mg Hộp 1 vi, 2 vi, 3 vi, 6 vi, 10 vi, 30 vi, 50 vi x 10 viên; Hộp 2 vi, 4 vi, 6 vi, 10 vi, 30 vi, 50 vi x 5viên; Chai 30 viên, 60 viên, 100 viên, 250 viên, 500 viên bao phim.	Công ty cổ phần dược phẩm Phương Đông Lô số 7, đường số 2, KCN Tân Tạo A, quận Bình Tân, Tp. Hồ Chí Minh.	Zinnat 500mg, Glaxo Operations UK Ltd	Viện KN thuốc Tp. HCM	Giải trình về nới rộng ngưỡng CI 90% cho Cmax 75 - 133%: Công ty chỉ đề cập đến các nghiên cứu trước ở Viện cho thấy thuốc có CV > 30% mà không kèm theo tài liệu chứng minh. Cỡ mẫu không dùng CV để tính. Không chấp nhận giải trình.
5	5317/2016	<b>Bdfglamic, VN-18704-13</b>	Glibenclamid 5mg, Hộp 5 vi x 20 viên nén	Công ty cổ phần dược - TTBYT Bình Định (Bidiphar); Số 498 Nguyễn Thái Học, phường Quang Trung, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định			Thuốc SDK mới có công thức thay đổi lớn so với thuốc SDK cũ (tham khảo US FDA SUPAC-IR, mục III.C, Level 3 change): - Đề nghị cung cấp bằng chứng chứng minh sự thay đổi tá dược không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Tham khảo hướng dẫn nghiên cứu tương đương sinh học của Châu Âu (Guidline on the investigation of bioequivalence - European Medicines Agency). - Bổ sung tài liệu chứng minh dược chất có tương quan invitro - in vivo để miễn thử BE.
6	22/BE-16	<b>Fegra 180, VD-20324-13</b>	Fexofenadin HCl 180mg Hộp 1 vi x 10 viên nén bao phim	Công ty cổ phần Pymepharco 166-170 Nguyễn Huệ, Tp. Tuy Hòa, Tỉnh Phú Yên	Telfast® HD 180mg	Viện KN thuốc Tp. HCM	- Bổ sung thêm thông tin dược động học của Fexofenadin; - Bổ sung kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng; - Giải trình rõ cách tính cỡ mẫu người tình nguyện; - Bổ sung dữ liệu thăm định về ảnh hưởng của nền mẫu và độ nhiễm chéo. - Giải trình giá trị Power của nghiên cứu thấp theo cả 2 phương pháp (phương pháp n-Query + nTerim: Cmax: 24%, AUCt: 50%; AUC∞: 49%; phương pháp WinNonlin: Cmax: 59%, AUCt: 76%; AUC∞: 77%), chưa đáp ứng với yêu cầu hiện tại trong đăng ký thuốc.
7	348/BE/13	<b>Azithromycin 200, VD-7863-09</b>	Azithromycin dihydrat tương đương Azithromycin 200mg; Hộp 6 gói x 1,5g thuốc bột pha hỗn dịch uống	Công ty cổ phần Dược Hậu Giang; 288 Bis Nguyễn Văn Cừ, Phường An Hòa, Quận Ninh Kiều, Tp. Cần Thơ	Zitromax (Azithromycin 200mg/5ml)	Viện KN thuốc Tp. HCM	Giải trình về nới rộng ngưỡng CI 90% cho Cmax 75 - 133%: Công ty chỉ đề cập đến các nghiên cứu trước ở Viện cho thấy thuốc có CV > 30% mà không kèm theo tài liệu chứng minh. Cỡ mẫu cũng không dùng công thức tính toán mà vẫn chỉ nói theo hướng dẫn của ASEAN. Không chấp nhận giải trình.

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
8	78/BE-15	<b>Greenfixime 200, VD-14112-11</b>	Cefixim 200mg, Hộp 2 vi x 10 viên nang	Xí nghiệp Dược phẩm 150 - Công ty Dược & TTBYT Quân đội 112 Trần Hưng Đạo - Quận 1 - Thành phố Hồ Chí Minh	OROKEN®200mg (Viên nén Cefixim 200mg)	Viện KN thuốc TW	<p>- Thuốc thử nghiệm là Nimemax 200, VD-10879-10, đã được thẩm định và yêu cầu bổ sung tại Đợt 11 (Công văn số 13530/QLD-CL ngày 23/7/2015), yêu cầu đối chiếu công thức thuốc thử nghiệm với công thức trong hồ sơ đăng ký thuốc.</p> <p>- Công thức bào chế thuốc thử nghiệm (Nimemax 200) do công ty cung cấp trong hồ sơ xin công bố TĐSH (trang 2/38) khác với công thức của Nimemax 200 và Greenfixime 200 trong hồ sơ đăng ký thuốc;</p> <p>- Đề nghị cung cấp bằng chứng chứng minh sự thay đổi tá dược không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Tham khảo hướng dẫn nghiên cứu tương đương sinh học của Châu Âu (Guidline on the investigation of bioequivalence - European Medicines Agency)</p>

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
9	1125/BD-12	<b>Ednyt 5mg, VN-8704-09</b>	Enalapril maleate 5mg, Hộp 3 vỉ x 10 viên nén	Gedeon Richter Plc., H- 1103 Budapest, Gyomroi ut 19-21, Hungary	Renitec 5mg, laboratories Merck Sharp & Dohme- Chibret, France	Biokinet GmbH Institute for biopharmaceutics and pharmakinetics	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung công thức bào chế của thuốc thử nghiệm và thuốc đăng ký;</li> <li>- Bổ sung bản chấp thuận của Hội đồng đạo đức bằng tiếng Anh, danh sách các thành viên Hội đồng;</li> <li>- Bổ sung cỡ lô sản xuất thuốc thử nghiệm (so với cỡ lô SX theo hồ sơ đăng ký thuốc);</li> <li>- Giải trình về hạn dùng của thuốc thử (trang 12 ghi HD là 07.1999, trang 35 ghi HD là 07.2002);</li> <li>- Giải trình về việc lựa chọn thuốc đối chứng đáp ứng quy định Thông tư 08;</li> <li>- Giải trình báo cáo sai lệch không đề cập đến việc xử lý sai lệch;</li> <li>- Bổ sung kết quả thẩm định phân tích vì thay đổi khoảng tuyến tính, kết quả đánh giá lại ở các khoảng QC mới; bổ sung kết quả đánh giá LOQ mới (0,39 ng/ml), kết quả về độ ổn định của huyết tương ở -20°C trong thời gian dài, độ ổn định mẫu sau xử lý trong autosampler; bổ sung sắc ký đồ kết quả thẩm định phân tích;</li> <li>- Báo cáo phân tích mẫu người tình nguyện: bổ sung sắc ký đồ phân tích, danh sách các SOP liên quan;</li> <li>- Bổ sung bảng tỷ số các thông số dược động học đã chuyển log của thuốc thử, thuốc chứng trên từng cá thể;</li> <li>- Bổ sung báo cáo phân tích thống kê: giá trị power, so sánh Tmax theo phương pháp thống kê phi tham số;</li> <li>- Bổ sung bản cam kết về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một;</li> <li>- Bổ sung mẫu giấy chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu;</li> <li>- Bổ sung các chứng chỉ GCP/ GLP;</li> </ul>

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
10	1124/BE-12	<b>Ednyt 10mg</b> <b>VN-8703-09</b>	Enalapril maleate 10mg Hộp 3 vỉ x 10 viên nén	Gedeon Richter Plc. H-1103 Budapest, Gyomroi ut 19-21 Hungary	Xanef 10mg, Merck Sharp & Dohme	Biokinet GmbH Institute for Biopharmaceutics and Pharmakinetics	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung công thức bào chế của thuốc thử nghiệm và thuốc đăng ký;</li> <li>- Bổ sung bản chấp thuận của Hội đồng đạo đức bằng tiếng Anh;</li> <li>- Bổ sung cỡ lô sản xuất thuốc thử nghiệm (so với cỡ lô SX theo hồ sơ đăng ký thuốc);</li> <li>- Giải trình về việc lựa chọn thuốc đối chứng đáp ứng quy định Thông tư 08;</li> <li>- Bổ sung kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng;</li> <li>- Bổ sung báo cáo đầy đủ các thông số kèm theo dữ liệu gốc và sắc ký đồ đại diện phần thẩm định quy trình phân tích, giải trình việc không phân tích chất gốc Enalapril;</li> <li>- Bổ sung báo cáo về tổng hợp quá trình phân tích, thời gian thực hiện, sắc ký đồ phân tích mẫu người tình nguyện;</li> <li>- Bổ sung bản cam kết có dấu và chữ ký của nhà đăng ký/nhà tài trợ về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một;</li> <li>- Bổ sung các chứng chỉ GCP/ GLP;</li> </ul>

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
11	1127/BD-12	<b>Lisopress 10mg, VN-15901-12</b>	Lisinopril (dihydrate) 10mg, Hộp 2 vỉ x 14 viên nén	Gedeon Richter Plc., H-1103 Budapest, Gyomroi ut 19-21, Hungary	Coric 10mg, Dupont Pharma GmbH	Biokinet GmbH Institute for biopharmaceutics and pharmakinetics	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung công thức bào chế của thuốc thử nghiệm và thuốc đăng ký;</li> <li>- Bổ sung danh sách thành viên Hội đồng;</li> <li>- Bổ sung quy định lựa chọn người tình nguyện tham gia nghiên cứu;</li> <li>- Bổ sung cỡ lô sản xuất thuốc thử nghiệm (so với cỡ lô SX theo hồ sơ đăng ký thuốc);</li> <li>- Giải trình về việc lựa chọn thuốc đối chứng đáp ứng quy định Thông tư 08;</li> <li>- Bổ sung kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc chứng;</li> <li>- Bổ sung kết quả thẩm định phương pháp phân tích về độ ổn định của mẫu thuốc trong huyết tương khi bảo quản đông lạnh, độ ổn định của dung dịch gốc, của mẫu phân tích sau khi pha; bổ sung 20% sắc ký đồ;</li> <li>- Báo cáo phân tích mẫu người tình nguyện: bổ sung đủ 20% sắc ký đồ phân tích, danh sách các SOP liên quan;</li> <li>- Bổ sung bảng thông số dược động học, bảng tỷ số các thông số dược động học đã chuyển log của thuốc thử, thuốc chứng trên từng cá thể;</li> <li>- Bổ sung báo cáo phân tích thống kê: giá trị power, so sánh Tmax theo phương pháp thống kê phi tham số, bảng tính khoảng tin cậy 90% của tỷ số các thông số dược động học, tiêu chuẩn chấp nhận đối với các giá trị LnCmax, LnAUC(0-t/ 0-∞); bổ sung kết luận cuối cùng.</li> <li>- Bổ sung bản cam kết về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một;</li> <li>- Bổ sung mẫu giấy chấp nhận tình nguyện tham gia nghiên cứu;</li> <li>- Bổ sung các chứng chỉ GCP/ GLP;</li> </ul>

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
12	114/BD-12	<b>Berlthyrox 100, VN-10763-10</b>	Levothyroxine Sodium 100mcg, Hộp 4 vi x 25 viên nén	Berlin Chemie AG (Menarini Group), Glienicke Weg 125 D- 12489 Berlin, Germany	L-Thyroxin Henning 100, Henning Berlin GmbH & Co., Germany	Pharm Plannet contract research GmbH, Germany	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung công thức bào chế của thuốc thử nghiệm và thuốc đăng ký;</li> <li>- Bổ sung cỡ lô sản xuất thuốc thử nghiệm (so với cỡ lô SX theo hồ sơ đăng ký thuốc);</li> <li>- Giải trình về việc lựa chọn thuốc đối chứng đáp ứng quy định Thông tư 08;</li> <li>- Bổ sung kết quả định lượng, kết quả thử độ đồng đều hàm lượng; kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc chứng;</li> <li>- Bổ sung kết quả thăm định phương pháp phân tích và sắc ký đồ kèm theo;</li> <li>- Bổ sung sắc ký đồ phân tích mẫu người tình nguyện;</li> <li>- Bổ sung đường biểu diễn giá trị chuyên log của nồng độ thuốc theo thời gian, bảng tỷ số các thông số dược động học đã chuyển log của thuốc thử, thuốc chứng trên từng cá thể;</li> <li>- Bổ sung báo cáo phân tích thống kê về giá trị power; bổ sung kết luận cuối cùng; phân tích phương sai cho thấy có hiệu ứng tồn dư ảnh hưởng đến các thông số Cmax 144, Cmax 24, AUC0-24 của TT4, thời gian wash-out chỉ là 28 ngày (FDA yêu cầu 35 ngày), đề nghị có bàn luận, giải trình;</li> <li>- Bổ sung bản cam kết về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một;</li> <li>- Bổ sung mẫu giấy chấp nhận tình nguyện tham gia nghiên cứu;</li> <li>- Bổ sung các chứng chỉ GCP/ GLP;</li> </ul>

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
13	519/BE-12	<b>Aurozil 500</b> <b>VN1-447-11</b>	Cefprozil 500mg Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim	Aurobindo Pharma Limited Unit VI, Survey. No. 329/39 & 329/47, Chitkul Village, Patancheru Mandal, Medak District, Andhra Pradesh, India	Zinnat 500mg tablets; Glaxo Smith Kline, Germany	APL Research Centre 313 Bachupally, Quthubullapur Mandal, Hyderabad, 50072, India	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung công thức bào chế của thuốc thử nghiệm và thuốc đăng ký;</li> <li>- Bổ sung đủ 20% sắc ký đồ phân tích mẫu người tình nguyện;</li> <li>- Bổ sung đường biểu diễn nồng độ thuốc theo thời gian của từng người tình nguyện; bảng tỷ số các thông số dược động học đã chuyển log của thuốc thử, thuốc chứng trên từng cá thể;</li> <li>- Bổ sung đầy đủ các thông số về phân tích phương sai các giá trị Cmax, AUC1-t, AUC1-∞, so sánh Tmax theo phương pháp thống kê phi tham số;</li> <li>- Bổ sung bản cam kết về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một;</li> <li>- Bổ sung chứng chỉ GCP/ GLP;</li> </ul>
14	1091/BE-12	<b>Cefpodoxime Proxetil Capsules 200mg</b> <b>VN-10668-10</b>	Cefpodoxime Proxetil; 200mg Cefpodoxime Hộp 2 vỉ x 10 viên nang cứng	Maxim Pharmaceuticals Pvt. Ltd Plot No. 11and 12 Kumar Industrial Estate, Gat No.1251-1261, Markal, Khed, Pune 412 105, Maharashtra state - India	Cefpodoxime Proxetil Tablet 200mg, Sandoz	Om Sai Clinical Research Pvt. Ltd., India	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung công thức bào chế của thuốc thử nghiệm và thuốc đăng ký;</li> <li>- Bổ sung thông tin về nơi sản xuất của thuốc đối chứng, giải trình về việc lựa chọn thuốc đối chứng đáp ứng quy định;.</li> <li>- Bổ sung kết quả định lượng; kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng.</li> <li>- Bổ sung đủ sắc ký đồ thẩm định quy trình phân tích.</li> <li>- Bổ sung bảng tổng hợp quá trình phân tích và kết quả; danh sách các SOPs trong báo cáo phân tích mẫu người tình nguyện.</li> <li>- Bổ sung đường biểu diễn giá trị chuyển log của nồng độ thuốc theo thời gian của từng người tình nguyện; bảng tỷ số các thông số dược động học Cmax; AUC0-t và AUC0-∞ đã chuyển logarit của thử/chứng trên từng cá thể.</li> <li>- Bổ sung đầy đủ số liệu phân tích phương sai các giá trị Cmax; AUC0-t và AUC0-∞; bổ sung so sánh Tmax theo phương pháp thống kê phi tham số;</li> <li>- Bổ sung bản cam kết về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một;</li> <li>- Bổ sung chứng chỉ GCP/ GLP;</li> </ul>

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
15	1119/BE-12	<b>Digoxin 0,25mg VN-8702-09</b>	Digoxin 0,25mg Hộp 1 lọ 50 viên	Gedeon Richter Plc. H-1103 Budapest, Gyomroi ut 19-21 Hungary	Lanoxin 0,25mg; Glaxo Wellcome GmbH Co., Germany	1st Department of Internal Medicine- University of Szeged	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung công thức bào chế của thuốc thử nghiệm và thuốc đăng ký;</li> <li>- Bổ sung Bản chấp thuận của Hội đồng đạo đức bằng tiếng Anh.</li> <li>- Bổ sung cỡ lô sản xuất thuốc thử nghiệm (so với cỡ lô SX theo hồ sơ đăng ký thuốc);</li> <li>- Giải trình về việc lựa chọn thuốc đối chứng đáp ứng quy định Thông tư 08;</li> <li>- Bổ sung kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng.</li> <li>- Bổ sung danh sách các SOPs về phân tích mẫu người tình nguyện;</li> <li>- Bổ sung bảng tỷ số các thông số dược động học Cmax; AUC0-t và AUC0-∞ của thuốc thử/ thuốc chứng trên từng cá thể, bảng tỷ số các thông số dược động học đã chuyển logarit của thử/chứng trên từng cá thể.</li> <li>- Bổ sung bản cam kết về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một;</li> <li>- Bổ sung các chứng chỉ GCP/ GLP;</li> </ul>
16	678/BE-12	<b>Tensiber 300mg VN-13242-11</b>	Irbesartan 300mg Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim	Lek Pharmaceuticals d.d, Verovskova 57. 1526 Ljubljana - Slovenia	Aprovel 300mg, Sanofi Winthrop Industries, France	CSLS: Algorithme Pharma Inc., Canada; CSPT: Lek Pharmaceutical d.d., Slovenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung công thức bào chế của thuốc thử nghiệm và thuốc đăng ký;</li> <li>- Bổ sung báo cáo và chứng minh độ ổn định của mẫu trong quá trình bảo quản và vận chuyển mẫu từ Canada sang Slovenia;</li> <li>- Giải trình về việc lựa chọn thuốc đối chứng đáp ứng quy định Thông tư 08;</li> <li>- Bổ sung kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng;</li> <li>- Bổ sung đủ 20% sắc ký đồ thẩm định quy trình phân tích.</li> <li>- Bổ sung danh sách các SOPs về báo cáo phân tích mẫu người tình nguyện;</li> <li>- Bổ sung bản cam kết về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một;</li> <li>- Bổ sung các chứng chỉ GCP/ GLP;</li> </ul>

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
17	1121/BE-12	<b>Rigevidon 21 + 7</b> <b>VN-9215-09</b>	Ethinylestradiol/ Levonorgestrel 0,03mg/0,15mg Hộp 1 vỉ, 3 vỉ x 28 viên nén bao	Gedeon Richter Plc. H-1103 Budapest, Gyomroi ut 19-21 Hungary	Minidril 0,03mg/ 0,15mg, Wyeth Lederle	Aster-Cephac	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung công thức bào chế của thuốc thử nghiệm và thuốc đăng ký;</li> <li>- Bổ sung đầy đủ thông tin về tác dụng phụ; thông tin dược động học của thuốc chứa hoạt chất nghiên cứu;</li> <li>- Bổ sung Bản chấp thuận của Hội đồng đạo đức bằng tiếng Anh;</li> <li>- Bổ sung cỡ lô sản xuất thuốc thử nghiệm (so với cỡ lô SX theo hồ sơ đăng ký thuốc);</li> <li>- Bổ sung bằng chứng chứng minh thuốc đối chứng đáp ứng thông tư 08.</li> <li>- Bổ sung kết quả định lượng; kết quả độ đồng đều hàm lượng; kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng.</li> <li>- Bổ sung kết quả thẩm định về độ ổn định của dung dịch gốc; bổ sung đủ 20% sắc ký đồ thẩm định quy trình phân tích. NTN 16 và 19 có nồng độ Ethinylestradiol tại một số thời điểm nằm ngoài khoảng tuyến tính, đề nghị giải trình; bổ sung danh sách các SOPs về báo cáo phân tích mẫu người tình nguyện.</li> <li>- Giải trình: Có một số người tình nguyện không thỏa mãn <math>AUC_{0-t} \geq 80\% AUC_{0-\infty}</math> (mã 1013, 30,31,03,27,14); Thời điểm lấy mẫu ở pha hấp thu của một số người tình nguyện chưa đáp ứng với quy định về số thời điểm trước và quanh <math>C_{max}</math>; đa số <math>T_{max}</math> của người tình nguyện là 1 giờ.</li> <li>- Bổ sung đầy đủ các thông số dược động học của thuốc thử và thuốc chứng trên từng cá thể; bổ sung bảng tỷ số các thông số dược động học <math>C_{max}</math>; <math>AUC_{0-t}</math> và <math>AUC_{0-\infty}</math> đã chuyển logarit của thử/chứng trên từng cá thể.</li> <li>- Bổ sung bản cam kết về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một;</li> <li>- Bổ sung các chứng chỉ GCP/ GLP;</li> </ul>

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
18	574/BE-12	<b>Glihexal 3,5mg</b> <b>VN-11092-10</b>	Glibenclamide 3,5mg Hộp 3 vi x 10 viên nén	Temmler Werke GmbH Weihestepfner Str. 28 81673 Munchen - Germany	Euglucon	Mc Knight Laboratories GmbH (MKL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung công thức bào chế của thuốc thử nghiệm và thuốc đăng ký (Tên thuốc thử trong nghiên cứu không giống tên thuốc đăng ký);</li> <li>- Bổ sung danh sách các nghiên cứu viên tham gia nghiên cứu.</li> <li>- Bổ sung kết quả xem xét trong bản chấp thuận của Hội đồng đạo đức và mẫu giấy chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu bằng tiếng anh.</li> <li>- Bổ sung cỡ lô sản xuất thuốc thử nghiệm (so với cỡ lô SX theo hồ sơ đăng ký thuốc);</li> <li>- Bổ sung bằng chứng chứng minh thuốc đối chứng đáp ứng quy định Thông tư 08;</li> <li>- Bổ sung kết quả định lượng; kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng.</li> <li>- Bổ sung báo cáo kết quả pha dùng thuốc trên lam sàng;</li> <li>- Bổ sung sắc ký đồ thẩm định quy trình phân tích có đủ thông tin về mẫu phân tích.</li> <li>- Bổ sung bảng tổng hợp quá trình phân tích và kết quả; danh sách các SOPs trong báo cáo phân tích mẫu người tình nguyện.</li> <li>- Bổ sung bản cam kết có dấu và chữ ký của nhà đăng ký/nhà tài trợ về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một;</li> <li>- Bổ sung các chứng chỉ GCP/ GLP;</li> </ul>

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
19	566/BE-12	<b>Isomonit 60mg Retard VN-15461-12</b>	Isosorbide mononitrate 60mg Hộp 3 vỉ x 10 viên nén phóng thích kéo dài	Rottendorf Pharma GmbH Ostenfelder Str. 51-61 D-59320 Ennigerloh., Germany	Corangin 60 reatard, Ciba Geigy GmbH	Farmovs Institute for Clinical Pharmacology and Drug Development, South Africa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung bằng chứng chứng minh thuốc đối chứng đáp ứng thông tư 08;</li> <li>- Bổ sung đầy đủ các dữ liệu phân tích kết quả thẩm định phương pháp; bổ sung đủ 20% sắc ký đồ thẩm định quy trình phân tích; không có thông tin ngày tháng và tên mẫu phân tích trên sắc ký đồ;</li> <li>- Bổ sung thông tin nhà tài trợ và danh sách các thành viên hội đồng trong bản chấp thuận của Hội đồng đạo đức.</li> <li>- Bổ sung cỡ lô sản xuất.</li> <li>- Thẻ tích đồ uống dùng để uống thuốc là 100ml =&gt; không phù hợp quy định <math>\geq 150</math>ml, đề nghị giải trình;</li> <li>- Giải trình cách xử lý và bảo quản mẫu giữa đề cương và thực hiện khác nhau (đề cương: ở 3000 rpm trong 10 phút; thực hiện: 950-1240 g trong 9-11 phút, bảo quản -20°C).</li> <li>- Bổ sung bảng tổng hợp quá trình phân tích và kết quả; danh sách các SOPs trong báo cáo phân tích mẫu người tình nguyện.</li> <li>- Bổ sung đường biểu diễn giá trị chuyển log của nồng độ thuốc theo thời gian của từng người tình nguyện.</li> <li>- Bổ sung bảng các thông số dược động học của thuốc thử và thuốc đối chứng và bảng tỷ số các thông số dược động học.</li> <li>- Bổ sung so sánh Tmax theo phương pháp thống kê phi tham số.</li> <li>- Bổ sung bản cam kết có dấu và chữ ký của nhà đăng ký/nhà tài trợ về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một.</li> <li>- Bổ sung các chứng chỉ GCP và GLP;</li> </ul>

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
20	56/BD-12	<b>Suopinchon Injection, VN-13873-11</b>	Furosemide 20mg/2ml, Hộp 10 ống x 2ml	Siu Guan Chem Ind Co. Ltd., No 128 Shin min Road, Chia YI, Taiwan	Lasix injection, Hoechst AG, Germany		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung thông tin về cơ sở nghiên cứu;</li> <li>- Bổ sung danh sách các nghiên cứu viên tham gia nghiên cứu;</li> <li>- Bổ sung đề cương nghiên cứu;</li> </ul> <p>Thuốc thử là thuốc tiêm bắp, dạng dung dịch trong nước, theo Thông tư 08 là thuốc miễn thử. Hồ sơ thiếu nhiều nội dung cần bổ sung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ sung sắc ký đồ kết quả thẩm định quy trình phân tích;</li> <li>- Bổ sung bảng tóm tắt quá trình phân tích, bổ sung sắc ký đồ kết quả phân tích mẫu người tình nguyện, danh sách các SOP về phân tích mẫu người tình nguyện;</li> <li>- Bổ sung bản cam kết về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một;</li> <li>- Bổ sung mẫu giấy chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu;</li> <li>- Bổ sung các chứng chỉ GCP/ GLP;</li> </ul>