



**CÁC THAY ĐỔI LỚN, THAY ĐỔI NHỎ,
THAY ĐỔI KHÁC ÁP DỤNG ĐỐI VỚI
THUỐC ĐÃ ĐƯỢC CẤP SỐ ĐĂNG KÝ
LƯU HÀNH**



TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 🏢 Thông tư 44 (2014)
- 🏢 **Văn bản liên quan khác của cục QLD**
- 🏢 **ACTD, ACTR (ASEAN)**
- 🌐 ASEAN guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration
- 🌐 ASEAN guideline on stability study of drug product
- 🌐 ASEAN variation guideline for pharmaceutical products
- 🏢 **Hướng dẫn của EMA, ICH, WHO, FDA**

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Hướng dẫn của EMA, ICH, WHO, FDA:

-  EMA Classification Guidance On Minor Variations of Type IA, Minor Variations of Type IB And Major Variations of Type II.
-  SUPAC-IR: 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.
-  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.
-  WHO Guidance On Variations To A Prequalified Product Dossier.

KHÁI QUÁT

- Thay đổi lớn (Major Variation, MaV): có ảnh hưởng rõ rệt và/hoặc trực tiếp đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc, và không thuộc định nghĩa của thay đổi nhỏ và thay đổi dẫn đến đăng ký hồ sơ mới.
- Thay đổi nhỏ (Minor Variation-Notification/Prior Approval, MiV-N & MiV-PA): thay đổi về mặt hành chính và/hoặc những thay đổi ảnh hưởng rất ít/không đáng kể đến hiệu quả, chất lượng và an toàn của thuốc.
- Phạm vi HD: thuốc hoá dược.

THUẬT NGỮ - VIẾT TẮT

-  **C** = Điều kiện cần đáp ứng
-  **D** = Hồ sơ cần nộp
-  **MaV** = Thay đổi lớn
-  **MiV-PA** = Thay đổi nhỏ (cần phê duyệt trước khi thực hiện)
-  **MiV-N** = Thay đổi nhỏ (chỉ yêu cầu thông báo)

SỐ LƯỢNG

MaV: 16; MiV-PA: 37; MiV-N: 8

Thay đổi/bổ sung có y/c đặc biệt:

- KH và/hoặc báo cáo thẩm định QTSX: 12
- Báo cáo độ ổn định: 26
- Cam kết thực hiện NC độ ổn định: 6
- So sánh độ hòa tan: 10
- Thẩm định quy trình phân tích: 6
- Khác (lâm sàng, tờ HDSD, nhãn): 2

PL II – TT44 vs AVG 2015

STT	AVG 2015	PL II – TT44
1	MaV-4: Thay đổi/bổ sung địa điểm sản xuất thuốc thành phẩm	MaV-4: Thay đổi địa điểm sản xuất thuốc thành phẩm
2	MaV-5: Thay đổi/bổ sung địa điểm cơ sở đóng gói sơ cấp	MaV-5: Thay đổi địa điểm cơ sở đóng gói sơ cấp
3	MiV-PA21	➔ MiV-N1
4	MiV-PA22	➔ MiV-N3
5	MiV-N1	➔ MiV-PA36
6	MiV-N3	➔ MiV-PA37
7	MiV-N4	➔ MiV-PA38
8	MiV-N5	➔ MiV-PA39
9	Một số thay đổi về mặt hành chính khác.	

CÁC THAY ĐỔI CÓ LIÊN QUAN TỚI CEP

- **Certificate of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia (CEP):** cấp bởi Certification Secretariat of the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM).
- **Thay đổi có liên quan:** MaV-3, MaV-6, MaV-PA4, MaV-PA5, MaV-PA6, MaV-PA7, MaV-PA12, MaV-N8.



European Directorate for the
Quality of Medicines & HealthCare

Certification of Substances Division



Certificate of suitability No. R0-CEP 2006-238-Rev 00

1 Name of the substance:

2 **IFOSFAMIDE**

3 Name of holder:

4 **IFOTAM CO. LTD.**
5 112 Sienkiewicza Str
6 Poland-90-363 Lodz

7 Site(s) of production:

8 **IFOTAM CO. LTD.**
9 112 Sienkiewicza Str
10 Poland-90-363 Lodz

11 After examination of the information provided on the manufacturing method and
12 subsequent processes (including purification) for this substance on the site(s) of
13 production mentioned above, we certify that the quality of the substance is suitably
14 controlled by the current version of the monograph **IFOSFAMIDE** no. 1529 of the
15 European Pharmacopoeia, current edition including supplements, only if it is
16 supplemented by the test(s) mentioned below, based on the analytical procedure(s)
17 given in annex.

- 18 – Test for related substances by liquid chromatography (Annex 1)
19 3-Chloroacetyl-2-(2-chloroethylamino)-1,3,2-oxazaphosphorinane-2-oxide
20 not more than 0.1 %
21 2-(2-chloroethylamino)-1,3,2-oxazaphosphorinane-2-oxide
22 not more than 0.1 %
23 2-(2-Chloroethylamino)-3-ethyl-1,3,2-oxazaphosphorinane-2-oxide
24 not more than 0.1 %
25 Any other impurity not more than 0.05 %
26 Total impurities not more than 0.4 %

- 27 – Test for residual solvents by gas chromatography (Annex 2)
28 n-Heptane not more than 100 ppm
29 THF/Chloroform not more than 50 ppm

30 The re-test period of the substance is 48 months if stored in LDPE bag inside a
31 second LDPE bag, contained in a barrier foil placed inside a HDPE keg at a
32 temperature not exceeding 25°C.

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet: <http://www.edqm.eu>

33 The holder of the certificate has declared the absence of use of material of human or
34 animal origin in the manufacturing of the substance.

35 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the
36 quality, safety or efficacy of the substance.

37 Manufacture of the substance shall take place in accordance with the Good
38 Manufacturing Practice and in accordance with the dossier submitted.

39 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.

40 This certificate is granted within the framework of the procedure established by the
41 European Pharmacopoeia Commission [Resolution AP-CSP (93) 5 as amended] for a
42 period of five years starting from **5 September 2008**. Moreover, it is granted according
43 to the provisions of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC and any
44 subsequent amendment, and the related guidelines.

45 This certificate has two annexes, the first of 5 pages and the second of 7 pages.

46 This certificate has:

47 lines.

On behalf of the
Director of EDQM & HealthCare



Strasbourg, 5 September 2008

DECLARATION OF ACCESS (to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)

IFOTAM Co. Ltd., as holder of the certificate of suitability

R0-CEP 2006-238-Rev 00 for IFOSFAMIDE

hereby authorises
(name of the pharmaceutical company)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following
Marketing Authorisation(s): (name of product(s) and marketing number(s), if known).

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier
have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature (of the CEP holder):

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet: <http://www.edqm.eu>

CÁC THAY ĐỔI YÊU CẦU SO SÁNH ĐỘ HÒA TAN

Tham khảo SUPAC (US-FDA):

-  SUPAC-IR: 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.
-  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.

Ví dụ:

MaV-4	Thay đổi địa điểm sản xuất: a) bán thành phẩm ở dạng bulk product; b) thuốc thành phẩm
C	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.

MaV-4	Thay đổi địa điểm sản xuất: a) bán thành phẩm ở dạng bulk product; b) thuốc thành phẩm
D	1. Đối với thuốc sản xuất tại nước ngoài: CPP hoặc giấy chứng nhận GMP chứng minh địa điểm sản xuất mới phù hợp để được sản xuất dạng bào chế của thuốc. 2. Bảng so sánh số liệu phân tích lô giữa ít nhất 02 lô sản xuất (hoặc 01 lô sản xuất và 02 lô pilot) của thuốc thành phẩm/ bán thành phẩm ở dạng bulk product sản xuất tại địa điểm mới và 03 lô sản xuất cuối cùng của thuốc thành phẩm/ bán thành phẩm ở dạng bulk product sản xuất tại địa điểm đã được duyệt. Số liệu phân tích lô cho 02 lô sản xuất tiếp theo của thuốc thành phẩm/bán thành phẩm ở dạng bulk product tại địa điểm mới phải sẵn có để cung cấp khi có yêu cầu. Trong quá trình phân tích lô, nếu có kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng phải có báo cáo đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp. 3. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp. 4. Kế hoạch thẩm định và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất thuốc thành phẩm/ bán thành phẩm ở dạng bulk product tại địa điểm mới.

MaV-4	Thay đổi địa điểm sản xuất: a) bán thành phẩm ở dạng bulk product; b) thuốc thành phẩm
D	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.



SUPAC-IR (IV. SITE CHANGES):

- Level 1: Trong cùng khu nhà xưởng.
- Level 2: Trong các khu nhà xưởng cạnh nhau.
- Level 3: Sang địa điểm khác cách xa.

Level 1&2: Độ hòa tan theo TC.

Level 3: So sánh độ hòa tan theo Case B

SO SÁNH TƯƠNG ĐƯƠNG ĐỘ HÒA TAN (SUPAC)

IR:

- Case A: $Q = 85\%/15$ phút, 900 ml HCl 0,1 N, TB1-100 v/p hoặc TB2-50 v/p.
- Case B: DT hòa tan nhiều điểm theo TC (15, 30, 45, 60, 120 phút hoặc đến gần như không GP).
- Case C: DT hòa tan nhiều điểm trong nước, HCl 0,1 N, đệm pH 4,5, 6,5, 7,5 (15, 30, 45, 60, 120 phút đến $\geq 90\%$ DC GP hoặc đến gần như không GP).

MR:

- Extended release: DT hòa tan nhiều điểm theo TC + 3 môi trường (đến $\geq 80\%$ DC GP hoặc đến gần như không GP).
- Delayed release: DT hòa tan nhiều điểm theo TC + HCl 0,1 N/2 giờ → Đệm ở 3 tốc độ khuấy khác nhau.

MaV-8	Thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm không yêu cầu vô khuẩn
C	1. Áp dụng đối với thay đổi cỡ lô lớn hơn 10 lần so với cỡ lô đã được duyệt. Đối với thay đổi cỡ lô dưới hoặc bằng 10 lần cỡ lô đã được duyệt, xem MiV-PA13. 2. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất. 3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.
D	1. Kế hoạch thẩm định quy trình và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất của ít nhất 03 lô sản xuất theo cỡ lô mới . 2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất giữa cỡ lô 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.

SUPAC-IR (V. CHANGES IN BATCH SIZE (SCALE-UP/SCALE-DOWN)):

Mức độ thay đổi	So sánh độ hòa tan
Level 1: thay đổi cỡ lô tới ≤ 10 lần pilot/biobatch, với: 1) cùng trang thiết bị sản xuất và quy trình vận hành; 2) các lô được sản xuất đáp ứng đầy đủ cGMP; và 3) cùng các SOP và kiểm soát, cũng như cùng công thức và QTSX.	Không (trừ dữ liệu độ hòa tan theo TC)
Level 2: thay đổi cỡ lô tới > 10 lần pilot/biobatch, với: 1) cùng trang thiết bị sản xuất và quy trình vận hành; 2) các lô được sản xuất đáp ứng đầy đủ cGMP; và 3) cùng các SOP và kiểm soát, cũng như cùng công thức và QTSX.	Case B

SUPAC-MR (VI. CHANGES IN BATCH SIZE (SCALE-UP/SCALE-DOWN)):

Mức độ thay đổi	So sánh độ hòa tan
Level 1: thay đổi cỡ lô tới ≤ 10 lần pilot/biobatch, với: 1) cùng trang thiết bị sản xuất và quy trình vận hành; 2) các lô được sản xuất đáp ứng đầy đủ cGMP; và 3) cùng các SOP và kiểm soát, cũng như cùng công thức và QTSX.	Không (trừ dữ liệu độ hòa tan theo TC)
Level 2: thay đổi cỡ lô tới > 10 lần pilot/biobatch, với: 1) cùng trang thiết bị sản xuất và quy trình vận hành; 2) các lô được sản xuất đáp ứng đầy đủ cGMP; và 3) cùng các SOP và kiểm soát, cũng như cùng công thức và QTSX.	ER: 4 môi trường DR: HCl 0.1 N, (acid stage), USP buffer media (pH 4.5-7.5)



MaV-9	Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm
C	1. Địa điểm sản xuất không thay đổi. Nếu thay đổi địa điểm sản xuất, áp dụng thêm MaV-4. 2. Thay đổi này không ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc. 3. Thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm không vô khuẩn áp dụng theo MiV-PA20.
D	1. Mô tả quy trình sản xuất mới và giải trình về mặt kỹ thuật các lý do đề nghị thay đổi. 2. Kế hoạch thẩm định quy trình và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất mới. 3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. Hoặc, có thể thay bằng tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành dự kiến của thuốc thành phẩm để chứng minh thuốc được sản xuất theo quy trình sản xuất mới ít nhất là tương đương hoặc tốt hơn về mặt chất lượng, an toàn và hiệu quả so với thuốc sản xuất theo quy trình sản xuất cũ.



MaV-9	Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm
D	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).



SUPAC-IR (VI. MANUFACTURING - A. Equipment):

Mức độ thay đổi	So sánh độ hòa tan
Level 1: 1) thay đổi từ trang thiết bị không tự động hoặc không cơ khí hóa sang trang thiết bị tự động và cơ khí hóa để vận chuyển nguyên liệu; 2) thay đổi sang trang thiết bị mới có cùng nguyên tắc thiết kế và vận hành có cùng hoặc khác dung tích.	Không (trừ dữ liệu độ hòa tan theo TC)
Level 2: thay đổi sang trang thiết bị mới khác nguyên tắc thiết kế và vận hành.	Case C



SUPAC-MR (VII. MANUFACTURING EQUIPMENT CHANGES):

Mức độ thay đổi	So sánh độ hòa tan
Level 1: 1) thay đổi từ trang thiết bị không tự động hoặc không cơ khí hóa sang trang thiết bị tự động và cơ khí hóa để vận chuyển nguyên liệu; 2) thay đổi sang trang thiết bị mới có cùng nguyên tắc thiết kế và vận hành có cùng hoặc khác dung tích.	Không (trừ dữ liệu độ hòa tan theo TC)
Level 2: thay đổi sang trang thiết bị mới khác nguyên tắc thiết kế và vận hành.	ER: 4 môi trường DR: HCl 0.1 N, (acid stage), USP buffer media (pH 4.5-7.5)



SUPAC-IR (VI. MANUFACTURING - B. Process):

Mức độ thay đổi	So sánh độ hòa tan
Level 1: thay đổi thời gian và tốc độ trộn trong phạm vi áp dụng/thẩm định.	Không (trừ dữ liệu độ hòa tan theo TC)
Level 2: thay đổi thời gian và tốc độ trộn ngoài phạm vi áp dụng/thẩm định.	Case B
Level 3: thay đổi kiểu quy trình sản xuất thuốc thành phẩm (như tạo hạt ướt sang tạo hạt khô hay dập thẳng)	Case B



SUPAC-MR (VIII. MANUFACTURING PROCESS CHANGES):

Mức độ thay đổi	So sánh độ hòa tan
Level 1: thay đổi thời gian và tốc độ trộn trong phạm vi áp dụng/thẩm định.	Không (trừ dữ liệu độ hòa tan theo TC)
Level 2: thay đổi thời gian và tốc độ trộn ngoài phạm vi áp dụng/thẩm định.	ER: 4 môi trường DR: HCl 0.1 N, (acid stage), USP buffer media (pH 4.5-7.5)
Level 3: thay đổi kiểu quy trình sản xuất thuốc thành phẩm (như tạo hạt ướt sang tạo hạt khô hay dập thẳng)	ER: a multipoint profile DR: multipoint, at buffer stage

MaV-10	Thay đổi loại hoặc lượng tá dược a) Đối với 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), 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.
C	1. Các chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng tương ứng trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi, trừ việc cập nhật thông tin về mô tả hình thức mới của thuốc (nếu có thay đổi hình thức thuốc). 2. Số liệu so sánh 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.
D	1. Giải trình về đề nghị thay đổi bằng tài liệu phát triển dược học phù hợp. 2. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành, đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp. 3. Đối với các thuốc có dạng bào chế rắn dùng đường uống: Số liệu so sánh 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)

D

5. Bảng so sánh công thức bào chế đã được duyệt lần đầu tiên và công thức bào chế đề nghị thay đổi có in đậm các nội dung thay đổi, trong đó lượng từng thành phần được thể hiện dưới dạng phần trăm khối lượng trên tổng khối lượng các thành phần trong công thức
6. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi trong đó đã cập nhật các thay đổi về mô tả hình thức mới của thuốc (trong trường hợp có thay đổi mô tả hình thức thuốc).
7. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) trên ít nhất 02 lô sản xuất (hoặc 01 lô sản xuất và 02 lô pilot) giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi thay đổi.
8. Tiêu chuẩn chất lượng của tá dược mới (nếu khi thay đổi có sử dụng tá dược chưa có trong công thức bào chế đã được duyệt).
9. Đối với tá dược có nguồn gốc từ động vật nhai lại, yêu cầu nộp giấy chứng nhận không có TSE hoặc BSE do cơ quan quản lý thú y có thẩm quyền cấp.
10. Công thức lô sản xuất mới.
11. Kế hoạch thẩm định và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất thuốc thành phẩm sau khi thay đổi trên ít nhất 03 lô sản xuất.
12. Các phần từ P3.1- P3.4 theo ACTD đã cập nhật các thay đổi phù hợp với công thức bào chế mới.
13. Giải trình phù hợp kèm theo các số liệu thực nghiệm chứng minh (nếu cần) về việc các thay đổi trong công thức bào chế này không làm ảnh hưởng đến kết quả của các quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. Nếu thay đổi trong công thức bào chế này dẫn đến việc phải thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm, yêu cầu tham chiếu MiV-PA27 để bổ sung các tài liệu theo quy định.



SUPAC-IR (III. COMPONENTS AND COMPOSITION):

- Level 1: thay đổi chưa chắc đã có ảnh hưởng có thể phát hiện đến chất lượng và hiệu quả của công thức bào chế.
- Level 2: thay đổi có thể có ảnh hưởng có ý nghĩa đến chất lượng và hiệu quả công thức bào chế.
- Level 3: thay đổi chắc chắn có ảnh hưởng có ý nghĩa đến chất lượng và hiệu quả công thức bào chế.

SUPAC-IR: các mức thay đổi tá dược

Tá dược	Tỷ lệ thay đổi (%) so với tổng KL		
	Level 1	Level 2	Level 3
Độn	± 5	± 10	Thay đổi chắc chắn ảnh hưởng có ý nghĩa đến chất lượng, hiệu quả (xem xét phạm vi điều trị, độ tan, tính thấm của DC)
Rã			
Tinh bột	± 3	± 6	
Khác	± 1	± 2	
Dính	$\pm 0,5$	± 1	
Giảm ma sát			
Ca/Mg stearate	$\pm 0,25$	$\pm 0,5$	
Khác	± 1	± 2	
Tăng sự chảy			
Talc	± 1	± 2	
Khác	$\pm 0,1$	$\pm 0,2$	
Bao phim	± 1	± 2	
Tổng cộng	± 5	± 10	
So sánh độ hòa tan	Theo TC	Tùy BCS	Case B



SUPAC (MR, non-release controlling)		SUPAC (MR-release controlling)	
Level	Case	Level	Case
I	None	I	None
II	ER: 4 media	II (non-narrow therapeutic range drugs)	ER: 4 media
	DR: 0.1N HCl, (acid stage), USP buffer media (pH 4.5-7.5)		DR: 0.1N HCl, (acid stage), USP buffer media (pH 4.5-7.5)
	ER: a multipoint profile	II (narrow therapeutic range drugs)	ER: a multipoint profile
III	DR: multipoint, at buffer stage		DR: multipoint, at buffer stage
	ER: a multipoint profile	III	ER: a multipoint profile
	DR: multipoint, at buffer stage		DR: multipoint, at buffer stage

Một số thay đổi khác có yêu cầu so sánh độ hòa tan

Thay đổi	Ghi chú
MaV-11: Thay đổi khối lượng màng bao viên nén hoặc khối lượng và/hoặc kích cỡ vỏ nang đối với thuốc giải phóng biến đổi dùng đường uống	Xem MaV-10
MiV-PA15: Thay đổi loại và/hoặc lượng tá dược	Xem MaV-10
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	Xem MaV-10
MiV- PA20: Thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm không vô khuẩn	Xem MaV-9
MiV-PA23: Thay đổi nguồn gốc vỏ nang cứng	Xem MaV-10
MiV- PA26: Thay đổi kích thước và/hoặc hình dạng viên nén, viên nang, viên đạn hoặc viên đặt âm đạo mà không thay đổi loại và lượng của các thành phần trong viên và khối lượng trung bình viên	Xem MaV-10

CÁC THAY ĐỔI YÊU CẦU NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH

- ▣ **Tham khảo:** HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ NGHIÊN CỨU ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA THUỐC (Thông tư 44 – PL I).
- ▣ **Ví dụ:**



MaV-9

Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm

C

1. Địa điểm sản xuất không thay đổi. Nếu thay đổi địa điểm sản xuất, áp dụng thêm MaV-4.
2. Thay đổi này không ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc.
3. Thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm không vô khuẩn áp dụng theo MiV-PA20.

MaV-9

Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm

D

1. Mô tả quy trình sản xuất mới và giải trình về mặt kỹ thuật các lý do đề nghị thay đổi.
2. Kế hoạch thẩm định quy trình và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất mới.
3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. Hoặc, có thể thay bằng tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành dự kiến của thuốc thành phẩm để chứng minh thuốc được sản xuất theo quy trình sản xuất mới ít nhất là tương đương hoặc tốt hơn về mặt chất lượng, an toàn và hiệu quả so với thuốc sản xuất theo quy trình sản xuất cũ.
4. Bảng so sánh số liệu phân tích lô trên tối thiểu 01 lô sản xuất giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.
5. **Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất 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).

Thay đổi lớn - MaV:

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp hồ sơ đăng ký	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ: 30°C ± 2°C Độ ẩm tương đối: 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và được chất bền vững
			Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc được chất kém bền vững
Cấp tốc	Nhiệt độ: 40°C ± 2°C Độ ẩm tương đối: 75% ± 5%	6 tháng	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và được chất bền vững
			Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc được chất kém bền vững

Thay đổi nhỏ- MiV:

Nghiên cứu	Điều kiện bảo quản	Khoảng thời gian tối thiểu của dữ liệu khi nộp hồ sơ đăng ký	Số lô thử
Dài hạn	Nhiệt độ $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ Độ ẩm tương đối $75\% \pm 5\%$	3 tháng*	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và được chất bền vững
		6 tháng	Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc được chất kém bền vững
Cấp tốc	Nhiệt độ $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ Độ ẩm tương đối $75\% \pm 5\%$	3 tháng*	Tối thiểu 2 lô đối với dạng bào chế qui ước và được chất bền vững
		6 tháng	Tối thiểu 3 lô đối với dạng bào chế đặc biệt hoặc được chất kém bền vững



■ **Thay đổi hạn dùng, điều kiện bảo quản:** nộp số liệu nghiên cứu độ ổn định trong khoảng thời gian $\geq$ hạn dùng xin đăng ký.

MaV-15	Tăng hạn dùng thuốc thành phẩm: a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/ hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/ hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.
C	1. Đối với (a) & (b) – Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. 2. Đối với (c)- Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng. 3. Đối với trường hợp giảm hạn dùng thuốc thành phẩm, xem MiV-PA34.
D	1. Số liệu độ ổn định dài hạn của thuốc thành phẩm phù hợp với hạn dùng mới tương ứng cho ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) kèm theo các kết quả thử nghiệm vi sinh vật phù hợp trong các trường hợp: a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng 2. Thuyết minh về mặt kỹ thuật các lý do cho đề nghị thay đổi này.



MaV-16	Thay đổi điều kiện bảo quản thuốc thành phẩm (ít khắc nghiệt hơn điều kiện bảo quản đã phê duyệt): a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/ hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/ hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.
C	- 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.
D	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: - 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.

MiV-PA34	Giảm hạn dùng thuốc thành phẩm: a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/ hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/ hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.
C	1. Đối với (a) & (b) – Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. 2. Đối với (c)- Các nghiên cứu phải thể hiện được sự phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng. 3. Đối với trường hợp tăng hạn dùng thuốc thành phẩm, xem MaV-15.
D	1. Số liệu độ ổn định dài hạn của thuốc thành phẩm phù hợp với hạn dùng mới tương ứng cho ít nhất 02 lô (lô pilot hoặc lô sản xuất) kèm theo các kết quả thử nghiệm vi sinh vật phù hợp trong các trường hợp: a) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng 2. Thuyết minh về mặt kỹ thuật các lý do cho đề nghị thay đổi này.

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) Khi đóng gói trong bao bì sơ cấp theo các quy cách đóng gói đã được duyệt và/ hoặc b) Sau khi mở nắp lần đầu và/ hoặc c) Sau khi hòa tan, phân tán hoặc pha loãng.
C	- 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. 3. Nếu thay đổi điều kiện bảo quản (ít khắc nghiệt hơn so với điều kiện bảo quản đã được duyệt), xem MaV-16.
D	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: - 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.

CÁC THAY ĐỔI YÊU CẦU THẨM ĐỊNH QTSX

- Thay đổi địa điểm SX
- Thay đổi cỡ lô (thế nào là cỡ lô?)
- Thay đổi QTSX (lớn? nhỏ?)
- Thay đổi tá dược
- Thay đổi/bổ sung quy cách đóng gói
- Thay đổi TCCL
- Ví dụ:



MaV-7

Thay đổi cỡ lô đối với thuốc thành phẩm vô khuẩn

C

1. Thay đổi này không ảnh hưởng đến tính ổn định của quy trình sản xuất.
2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.
3. Công thức bào chế thuốc thành phẩm không thay đổi.

D

1. **Kế hoạch thẩm định quy trình sản xuất và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất của ít nhất 03 lô sản xuất theo cỡ lô mới.**
2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất giữa cỡ lô đã được duyệt và cỡ lô mới.
3. Số liệu phân tích lô (dạng bảng so sánh) của ít nhất 02 lô sản xuất của thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.
4. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm.
5. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành, đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.

CÁC THAY ĐỔI YÊU CẦU THẨM ĐỊNH QT PHÂN TÍCH

- Thay đổi tiêu chuẩn (DC, TD, thành phẩm)
- Thay đổi quy trình phân tích trong IPC
- Thay đổi tá dược có thể ảnh hưởng đến QT phân tích thuốc thành phẩm



MỘT SỐ CHÚ Ý KHÁC



MaV-9**Thay đổi lớn trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm****C**

1. Địa điểm sản xuất không thay đổi. Nếu thay đổi địa điểm sản xuất, áp dụng thêm MaV-4.
2. Thay đổi này không ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc.
3. Thay đổi nhỏ trong quy trình sản xuất thuốc thành phẩm không vô khuẩn áp dụng theo MiV-PA20.

D

1. Mô tả quy trình sản xuất mới và giải trình về mặt kỹ thuật các lý do đề nghị thay đổi.
2. Kế hoạch thẩm định quy trình và/hoặc báo cáo thẩm định quy trình sản xuất mới.
3. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm. Hoặc, có thể thay bằng tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành dự kiến của thuốc thành phẩm để chứng minh thuốc được sản xuất theo quy trình sản xuất mới ít nhất là tương đương hoặc tốt hơn về mặt chất lượng, an toàn và hiệu quả so với thuốc sản xuất theo quy trình sản xuất cũ.
4. Bảng so sánh số liệu phân tích lô trên tối thiểu 01 lô sản xuất giữa các thuốc thành phẩm trước và sau khi có thay đổi.
5. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sau khi có thay đổi và báo cáo nếu có bất 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.**



C:

- Chủ yếu áp dụng cho chế phẩm vô khuẩn.
- Chế phẩm không yêu cầu vô khuẩn: xem MiV-PA20 (trừ khi không thỏa mãn C)
VD: Dập thẳng → Tạo hạt ướt.



D:

- D1: Xem lại P3.
- D6: Thay đổi ko ảnh hưởng đến chất lượng/hiệu quả/an toàn.



**MiV-
PA14**

Giảm hoặc bỏ lượng đóng dư (overages)

C

1. Chỉ áp dụng cho thay đổi lượng đóng dư của dược chất.
2. Tiêu chuẩn chất lượng xuất xưởng và tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đã được duyệt của thuốc thành phẩm không thay đổi.

D

1. Giải trình về các lý do thay đổi.
2. Bảng so sánh công thức lô sản xuất đã được duyệt và công thức lô sản xuất mới.
3. Phiếu kiểm nghiệm của 02 lô thuốc thành phẩm sản xuất theo công thức lô mới.
4. Số liệu độ ổn định của thuốc thành phẩm sản xuất theo công thức lô mới và báo cáo nếu có bất kỳ kết quả nào không đạt tiêu chuẩn chất lượng lưu hành đồng thời đề xuất biện pháp xử lý phù hợp.



C:



Tăng lượng đóng dư → ĐK mới.

MỘT SỐ THAY ĐỔI MỚI DỰ KIẾN ĐƯA VÀO AVG

- New MaV: Thay đổi lớn trong QTSX DC (khi không có CEP).
- New MiV-PA: Thay đổi địa điểm cơ sở đóng gói sơ cấp (bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc) cho thuốc thành phẩm không vô khuẩn.
- New MiV-N: Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng và/hoặc quy trình phân tích tá dược theo cập nhật của dược điển.

MỘT SỐ THAY ĐỔI DỰ KIẾN SỬA ĐỔI TRONG AVG

- MiV-PA3: Thay đổi cơ sở/địa điểm cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô **và/hoặc cơ sở/địa điểm cơ sở kiểm tra chất lượng**.
- MaV-5: Thay đổi địa điểm cơ sở đóng gói sơ cấp (bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc) **cho thuốc thành phẩm vô khuẩn**.
- MaV-11: Thay đổi khối lượng/**loại** màng bao viên nén hoặc khối lượng và/hoặc kích cỡ **và/hoặc màu sắc** vỏ nang đối với thuốc rắn giải phóng biến đổi dùng đường uống

MỘT SỐ THAY ĐỔI DỰ KIẾN SỬA ĐỔI TRONG AVG

- MiV-PA9: Thay đổi quy trình phân tích trong tiêu chuẩn chất lượng của các dược chất ~~chưa có trong dược điển~~.
- MiV-PA16: Thay đổi khối lượng/**loại** màng bao viên nén hoặc khối lượng và/hoặc kích cỡ **và/hoặc màu sắc** vỏ nang đối với thuốc rắn giải ngay dùng đường uống.
- 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/**mở rộng hơn**;
 - b) Bổ sung/**thay thế/bỏ** chỉ tiêu chất lượng và mức chất lượng mới.

MỘT SỐ THAY ĐỔI DỰ KIẾN SỬA ĐỔI TRONG AVG

- 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 **và/hoặc thêm/loại bỏ các chú ý chung như “Tránh ánh sáng” và/hoặc “Bảo quản nơi khô ráo”**).
- MiV-N9: 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 được điển

THẢO LUẬN

- 🚧 Các thay đổi đ/v DC.
- 🚧 Áp dụng SUPAC.
- 🚧 Áp dụng HD NC độ ổn định mới đ/v MaV, MiV.
- 🚧 Cần cập nhật các phần liên quan (thay đổi công thức, đồ bao gói...).
- 🚧 Thay đổi lớn QTSX, QTPT.
- 🚧 Thay đổi tá dược Level 3 (SUPAC).