BỘ Y TẾ	CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
Số: 44/2014/TT-BYT	*Hà Nội, ngày 25 tháng 11 năm 2014*

THÔNG TƯ
Quy định việc đăng ký thuốc

Căn cứ Luật dược số 34/2005/QH11 ngày 14 tháng 6 năm 2005;

Căn cứ Nghị định số 63/2012/NĐ-CP ngày 31 tháng 8 năm 2012 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý dược và Vụ trưởng Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế,

Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Thông tư quy định việc đăng ký thuốc.

Chương I
NHỮNG QUY ĐỊNH CHUNG

Điều 1. Phạm vi điều chỉnh

Thông tư này quy định việc đăng ký thuốc dùng cho người lưu hành tại Việt Nam.

Điều 2. Giải thích từ ngữ

Trong Thông tư này, các từ ngữ dưới đây được hiểu như sau:

1. *Thuốc hóa dược* là thuốc chứa hoạt chất đã xác định thành phần, công thức, độ tinh khiết.

2. *Hoạt chất mới* là hoạt chất có trong thành phần của thuốc lần đầu tiên đăng ký lưu hành tại Việt Nam.

3. *Thuốc generic* là một thuốc thành phẩm được sản xuất không có giấy phép nhượng quyền của công ty có thuốc phát minh và được đưa ra thị trường nhằm thay thế một thuốc phát minh sau khi bằng sáng chế hoặc các độc quyền đã hết hạn.

4. *Thuốc sản xuất nhượng quyền* là thuốc của một cơ sở sản xuất trong nước hoặc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành ở Việt Nam hoặc ở nước ngoài chuyển giao quyền sản xuất cho một cơ sở khác ở Việt Nam có đủ điều kiện sản xuất thuốc.

5. *Tên thương mại của thuốc* là tên thuốc được đặt khác với tên gốc hoặc tên chung quốc tế.

6. *Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD)* là bộ tài liệu hướng dẫn hồ sơ đăng ký thuốc đáp ứng các yêu cầu kỹ thuật chung của Hiệp hội các nước Đông Nam Á (ASEAN) được quy định tại Phụ lục I Bộ hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN và các hướng dẫn kỹ thuật ban hành kèm theo Thông tư này.

7. *Thay đổi lớn* là những thay đổi có ảnh hưởng rõ rệt, trực tiếp đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc, được quy định tại Phụ lục II các thay đổi lớn, thay đổi nhỏ, thay đổi khác áp dụng đối với thuốc đã cấp số đăng ký ban hành kèm theo Thông tư này

8. *Thay đổi nhỏ* là những thay đổi không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng rất ít đến hiệu quả, chất lượng và an toàn của thuốc, được quy định tại Phụ lục II các thay đổi lớn, thay đổi nhỏ, thay đổi khác áp dụng đối với thuốc đã cấp số đăng ký ban hành kèm theo Thông tư này.

9. *Thay đổi khác* là những thay đổi không thuộc thay đổi lớn, thay đổi nhỏ được quy định tại Phụ lục II các thay đổi lớn, thay đổi nhỏ, thay đổi khác áp dụng đối với thuốc đã cấp số đăng ký ban hành kèm theo Thông tư này.

10. *Cơ sở đăng ký thuốc* là cơ sở đứng tên nộp đơn đề nghị cấp giấy phép lưu hành, nộp tài liệu cập nhật hoặc thay đổi của thuốc đã được cấp số đăng ký.

11. *Cơ sở sản xuất thuốc* là cơ sở thực hiện ít nhất một công đoạn sản xuất hoặc thực hiện việc kiểm tra chất lượng để xuất xưởng lô thuốc.

Điều 3. Yêu cầu, quyền và trách nhiệm đối với cơ sở đăng ký thuốc

1. Cơ sở đăng ký thuốc phải đáp ứng yêu cầu sau đây:

a) Có Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc tại Việt Nam nếu là cơ sở kinh doanh thuốc của Việt Nam;

b) Có 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 nếu là cơ sở kinh doanh thuốc của nước ngoài. Trường hợp không có Giấy phép thành lập Văn phòng đại diện tại Việt Nam, cơ sở kinh doanh thuốc của nước ngoài phải ủy quyền cho cơ sở kinh doanh thuốc của Việt Nam đăng ký thuốc.

2. Cơ sở đăng ký thuốc có các quyền sau đây:

a) Được hướng dẫn về đăng ký thuốc, được biết các thông tin liên quan đến thuốc do cơ sở đứng tên đăng ký;

b) Được đề nghị rút số đăng ký của thuốc do cơ sở đứng tên đăng ký theo Mẫu số 01/TT ban hành kèm theo Thông tư này;

c) Được khiếu nại các quyết định hành chính của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền liên quan đến việc cấp số đăng ký lưu hành thuốc theo quy định của pháp luật về khiếu nại.

3. Cơ sở đăng ký thuốc có các trách nhiệm sau đây:

a) Bảo đảm chất lượng, an toàn, hiệu quả của thuốc và bảo đảm thuốc lưu hành đúng với hồ sơ đăng ký;

b) Cung cấp đầy đủ và chính xác tất cả các dữ liệu, báo cáo và thông tin liên quan đến thuốc khi nộp hồ sơ đăng ký, trong quá trình đăng ký cũng như quá trình lưu hành thuốc hoặc khi có yêu cầu của cơ quan quản lý nhà nước;

c) Cập nhật các thông tin liên quan đến chất lượng, an toàn và hiệu quả của thuốc trong trường hợp các thông tin này chưa có trong hồ sơ đã nộp hoặc đang trong quá trình thẩm định hồ sơ; các thông tin, thay đổi của thuốc lưu hành so với hồ sơ đăng ký trong thời gian số đăng ký lưu hành còn hiệu lực, kể cả các thay đổi không thuộc các mục thay đổi phải đăng ký quy định tại Phụ lục số II ban hành kèm theo Thông tư này;

d) Trong thời hạn tối đa 07 (bảy) ngày làm việc, phải thông báo cho Cục Quản lý dược hoặc Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế (đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro) và các cơ quan quản lý nhà nước có liên quan trong trường hợp thuốc có số đăng ký lưu hành tại Việt Nam còn hiệu lực bị thu hồi giấy phép lưu hành tại bất kỳ nước nào trên thế giới, nêu rõ lý do bị thu hồi giấy phép lưu hành;

đ) Phối hợp với cơ sở nhập khẩu, cơ sở sản xuất thu hồi trên thị trường các thuốc không bảo đảm chất lượng, an toàn, hiệu quả theo yêu cầu của cơ quan quản lý nhà nước hoặc do chính cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất phát hiện; báo cáo kết quả thu hồi và đề xuất phương án xử lý;

e) Báo cáo bằng văn bản vào ngày 15 tháng 12 hàng năm cho Cục Quản lý dược hoặc Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế (đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro) mặt hàng thuốc đã đăng ký có lưu hành; giải trình lý do các trường hợp thuốc đã đăng ký nhưng không được sản xuất (đối với thuốc trong nước) hoặc không được nhập khẩu (đối với thuốc nước ngoài) theo Mẫu số 02/TT ban hành kèm theo Thông tư này;

g) Lưu trữ đủ hồ sơ và cung cấp hồ sơ cho cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền khi có yêu cầu;

h) Hợp tác và tạo điều kiện cho việc thực hiện kiểm tra, đánh giá cơ sở sản xuất khi có thông báo của Cục Quản lý dược hoặc Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế (đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro);

i) Phải thay đổi cơ sở đăng ký đối với các thuốc do cơ sở đứng tên đăng ký theo quy định tại Phụ lục số II ban hành kèm theo Thông tư này trong thời hạn tối đa 01 (một) tháng, kể từ ngày cơ sở đăng ký ngừng hoạt động hoặc bị cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền chấm dứt hoạt động;

k) Phối hợp với nhà sản xuất để tiến hành các nghiên cứu hoặc cung cấp thêm các thông tin liên quan đối với thuốc đăng ký khi có nghi ngờ hoặc bằng chứng liên quan đến an toàn của thuốc trong quá trình lưu hành theo yêu cầu của cơ quan quản lý nhà nước.

Điều 4. Yêu cầu, quyền và trách nhiệm đối với cơ sở sản xuất thuốc

1. Cơ sở sản xuất thuốc phải đáp ứng các yêu cầu sau đây:

a) Cơ sở sản xuất thuốc trong nước phải có Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc và Giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" (viết tắt là GMP) theo lộ trình áp dụng GMP của Bộ Y tế hoặc Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc đối với trường hợp cơ sở sản xuất phải thẩm định điều kiện sản xuất khi cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc quy định tại Khoản 8 Điều 1 Nghị định số 89/2012/NĐ-CP ngày 24/10/2012 của Chính phủ sửa đổi, bổ sung một số điều của Nghị định số 79/2006/NĐ-CP ngày 09 tháng 8 năm 2006 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật dược.

b) Cơ sở sản xuất thuốc nước ngoài phải đạt tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc"- GMP tương đương hoặc cao hơn nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (GMP-WHO). Trường hợp giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc - GMP" hoặc giấy chứng nhận sản phẩm dược - CPP không ghi rõ cơ sở sản xuất đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP-WHO, cơ sở đăng ký phải cung cấp bằng chứng chứng minh nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP mà cơ sở sản xuất đã đạt không thấp hơn nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP-WHO. Đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro, cơ sở sản xuất phải đạt tiêu chuẩn GMP hoặc ISO hoặc các giấy chứng nhận khác tương đương. Trong trường hợp nghi ngờ về điều kiện sản xuất hoặc chất lượng thuốc, Cục Quản lý dược hoặc Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế (đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro) sẽ tiến hành đánh giá kiểm tra cơ sở sản xuất trước hoặc sau khi cấp số đăng ký lưu hành;

c) Thuốc phải được sản xuất tại đúng cơ sở có giấy phép sản xuất do cơ quan nhà nước có thẩm quyền cấp, không được sản xuất thuốc tại các cơ sở khác theo hình thức mượn giấy phép sản xuất (Loan Licence).

2. Cơ sở sản xuất thuốc có các quyền sau đây:

a) Được hướng dẫn về đăng ký thuốc và được biết các thông tin liên quan đến thuốc do cơ sở sản xuất được đăng ký tại Việt Nam;

b) Được đề nghị rút số đăng ký của thuốc do cơ sở sản xuất trong trường hợp thuốc có vấn đề về chất lượng, an toàn và hiệu quả ảnh hưởng đến sức khỏe của người sử dụng mà không nhất thiết phải có ý kiến đồng ý của cơ sở đăng ký thuốc theo Mẫu số 01/TT ban hành kèm theo Thông tư này;

c) Được khiếu nại các quyết định hành chính của cơ quan nhà nước có thẩm quyền liên quan đến việc cấp số đăng ký lưu hành thuốc theo quy định của pháp luật về khiếu nại;

d) Được đề nghị thay đổi cơ sở đăng ký khác đối với các thuốc của chính cơ sở sản xuất trong trường hợp cơ sở đăng ký không thực hiện quy định tại điểm i khoản 3 Điều 3 Thông tư này.

3. Cơ sở sản xuất thuốc có các trách nhiệm sau đây:

a) Bảo đảm thuốc đạt tiêu chuẩn chất lượng, an toàn, hiệu quả đúng với hồ sơ đăng ký đã được Bộ Y tế xét duyệt;

b) Phối hợp với cơ sở nhập khẩu, cơ sở đăng ký thuốc thu hồi trên thị trường các thuốc không bảo đảm chất lượng, an toàn, hiệu quả theo yêu cầu của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền hoặc do chính cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất phát hiện; báo cáo kết quả thu hồi và đề xuất phương án xử lý;

c) Phối hợp với cơ sở đăng ký thuốc thực hiện các nội dung quy định tại điểm đ, h và k khoản 3 Điều 3 Thông tư này;

d) Chuẩn bị đầy đủ phương tiện, điều kiện làm việc phục vụ cho việc kiểm tra, đánh giá cơ sở sản xuất khi có yêu cầu của Cục Quản lý dược hoặc Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế (đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro).

Điều 5. Yêu cầu đối với cơ sở nhượng quyền và nhận nhượng quyền sản xuất thuốc, thuốc sản xuất theo hình thức gia công

1. Đối với thuốc hóa dược, vắc xin, huyết thanh chứa kháng thể, sinh phẩm y tế: cơ sở nhượng quyền và nhận nhượng quyền sản xuất phải đạt tiêu chuẩn GMP - WHO trở lên; đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro: phải đạt tiêu chuẩn GMP, ISO hoặc các tiêu chuẩn khác tương đương.

2. Đối với thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, nguyên liệu làm thuốc:

a) Cơ sở nhượng quyền ở nước ngoài phải đạt tiêu chuẩn GMP - WHO trở lên. Cơ sở nhượng quyền trong nước thực hiện theo lộ trình triển khai áp dụng GMP của Bộ Y tế;

b) Cơ sở nhận nhượng quyền thực hiện theo lộ trình triển khai áp dụng GMP của Bộ Y tế.

3. Đối với thuốc sản xuất theo hình thức gia công, thực hiện theo quy định tại Thông tư số 23/2013/TT-BYT ngày 13/8/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn hoạt động gia công thuốc.

Điều 6. Yêu cầu về phiếu kiểm nghiệm thuốc trong hồ sơ đăng ký

1. Đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm y tế, thuốc đông y, thuốc từ dược liệu

a) Cơ sở sản xuất thuốc đạt tiêu chuẩn GMP tự thẩm định tiêu chuẩn, kiểm nghiệm và nộp phiếu kiểm nghiệm của chính cơ sở sản xuất đó để nộp hồ sơ đăng ký;

b) Trường hợp cơ sở sản xuất thuốc trong nước chưa đạt tiêu chuẩn GMP, cơ sở đăng ký thuốc phải tiến hành thẩm định tiêu chuẩn và nộp phiếu kiểm nghiệm của một trong số các cơ sở kiểm nghiệm thuốc của Nhà nước ở Trung ương hoặc doanh nghiệp làm dịch vụ kiểm nghiệm thuốc được cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc.

2. Đối với vắc xin, huyết thanh chứa kháng thể, sinh phẩm chẩn đoán in vitro

a) Cơ sở đăng ký vắc xin, huyết thanh chứa kháng thể phải tiến hành thẩm định tiêu chuẩn và nộp phiếu kiểm nghiệm của Viện Kiểm định quốc gia vắc xin, sinh phẩm y tế;

b) Cơ sở đăng ký sinh phẩm chẩn đoán in vitro được sử dụng phiếu kiểm nghiệm của chính cơ sở sản xuất đó để nộp hồ sơ đăng ký lưu hành nếu cơ sở sản xuất đạt tiêu chuẩn GMP hoặc các tiêu chuẩn khác tương đương. Trường hợp cơ sở sản xuất chưa đạt tiêu chuẩn GMP hoặc tiêu chuẩn ISO hoặc các tiêu chuẩn khác tương đương, cơ sở đăng ký phải tiến hành thẩm định tiêu chuẩn và nộp phiếu kiểm nghiệm của Viện Kiểm định quốc gia vắc xin, sinh phẩm y tế.

3. Trong quá trình thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc, cơ sở đăng ký thuốc phải thẩm định lại tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm tại các cơ sở kiểm nghiệm do Bộ Y tế chỉ định đối với các trường hợp quy định tại Phụ lục số III ban hành kèm theo Thông tư này.

Điều 7. Yêu cầu về an toàn, hiệu quả của thuốc

1. Thuốc mới khi đăng ký lưu hành tại Việt Nam phải thực hiện thử nghiệm lâm sàng theo quy định tại Thông tư số 03/2012/TT-BYT ngày 02/02/2012 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng.

2. Thuốc được cấp số đăng ký lưu hành lần đầu nhưng có yêu cầu theo dõi, đánh giá an toàn, hiệu quả trong quá trình lưu hành, cơ sở đăng ký và cơ sở khám bệnh, chữa bệnh có sử dụng thuốc phải thực hiện báo cáo an toàn, hiệu quả của thuốc khi nộp hồ sơ đăng ký lại theo quy định sau đây:

a) Cơ sở đăng ký phối hợp với cơ sở sản xuất (trường hợp cơ sở đăng ký không phải là cơ sở sản xuất) có trách nhiệm báo cáo an toàn, hiệu quả của thuốc theo Mẫu số 03A/TT ban hành kèm theo Thông tư này và gửi về Bộ Y tế (Cục Quản lý dược hoặc Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế (đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro) và thực hiện việc lưu trữ hồ sơ, tài liệu liên quan đến báo cáo an toàn, hiệu quả của thuốc;

b) Cơ sở khám bệnh, chữa bệnh sử dụng thuốc có yêu cầu theo dõi, đánh giá an toàn, hiệu quả có trách nhiệm báo cáo tình hình sử dụng thuốc theo Mẫu số 03B/TT ban hành kèm theo Thông tư này và gửi về Bộ Y tế (Cục Quản lý dược hoặc Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế (đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro);

thực hiện việc lưu trữ hồ sơ, tài liệu liên quan đến báo cáo hình sử dụng thuốc để phục vụ cho công tác kiểm tra, đánh giá hiệu quả, an toàn của thuốc.

Điều 8. Yêu cầu về sinh khả dụng và tương đương sinh học của thuốc

Việc nộp báo cáo số liệu nghiên cứu sinh khả dụng và tương đương sinh học của thuốc đăng ký lưu hành được thực hiện theo quy định về nộp báo cáo số liệu nghiên cứu sinh khả dụng, tương đương sinh học quy định tại Thông tư số 08/2010/TT-BYT ngày 26/4/2010 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn báo cáo số liệu nghiên cứu sinh khả dụng, tương đương sinh học trong đăng ký thuốc.

Điều 9. Các hình thức đăng ký thuốc

Thuốc hóa dược, sinh phẩm y tế, vắc xin, huyết thanh chứa kháng thể, sinh phẩm chẩn đoán in vitro, thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, nguyên liệu làm thuốc được đăng ký theo các hình thức sau đây:

1. Đăng ký lần đầu áp dụng đối với thuốc thuộc một trong các trường hợp sau đây:

a) Thuốc chưa được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam;

b) Thuốc đã được cấp số đăng ký tại Việt Nam và trong thời hạn số đăng ký còn hiệu lực nhưng có thay đổi khác theo quy định tại Phụ lục số II ban hành kèm theo Thông tư này hoặc khi số đăng ký hết hiệu lực phải yêu cầu đăng ký lần đầu;

c) Thuốc đã được cấp số đăng ký tại Việt Nam nhưng không nộp hồ sơ theo đúng thời hạn nộp hồ sơ đăng ký lại hoặc đăng ký gia hạn theo quy định tại khoản 2 Điều 12 Thông tư này khi số đăng ký hết hiệu lực.

2. Đăng ký lại áp dụng đối với thuốc đã được cấp số đăng ký nhưng số đăng ký hết hiệu lực và không đáp ứng điều kiện để đăng ký gia hạn quy định tại khoản 3 Điều này.

3. Đăng ký gia hạn áp dụng đối với thuốc đã được cấp số đăng ký lần đầu hoặc thuốc đã được cấp số đăng ký lại nhưng hết hiệu lực và đáp ứng các yêu cầu sau đây:

a) Thuốc hóa dược, thuốc đông y, thuốc từ dược liệu và nguyên liệu làm thuốc:

- Đã được cấp số đăng ký có hiệu lực 5 năm khi đăng ký lần đầu hoặc đăng ký lại và có lưu hành trên thị trường sau khi được cấp số đăng ký.

- Hồ sơ đăng ký lần đầu, đăng ký lại đã thực hiện theo mẫu ACTD hoặc ICH-CTD và hướng dẫn kỹ thuật ASEAN đối với thuốc hóa dược hoặc theo quy định tại Thông tư số 22/2009/TT-BYT ngày 24/9/2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về đăng ký thuốc đối với thuốc đông y, thuốc từ dược liệu và nguyên liệu làm thuốc (hồ sơ đăng ký lần đầu nộp sau ngày 24/5/2010 hoặc hồ sơ đăng ký lại nộp sau ngày 01/01/2012).

- Không thuộc một trong các trường hợp quy định tại Điều 32, Điều 33 Thông tư này.

- Không có bất kỳ khuyến cáo nào của Tổ chức y tế thế giới hoặc của cơ quan quản lý Dược Việt Nam hoặc nước ngoài về hiệu quả điều trị trong thời gian đăng ký gia hạn.

- Không có bất kỳ thay đổi, bổ sung nào tại thời điểm nộp hồ sơ đăng ký gia hạn và trong quá trình thẩm định hồ sơ đăng ký gia hạn.

b) Vắc xin, sinh phẩm y tế, huyết thanh chứa kháng thể, sinh phẩm chẩn đoán in vitro:

- Đã được cấp số đăng ký có hiệu lực 5 năm khi đăng ký lần đầu hoặc đăng ký lại và có lưu hành trên thị trường sau khi được cấp số đăng ký;

- Hồ sơ đăng ký lần đầu hoặc đăng ký lại đã thực hiện theo quy định tại Thông tư số 22/2009/TT-BYT ngày 24/11/2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về đăng ký thuốc (hồ sơ đăng ký lần đầu nộp sau ngày 24/5/2010 hoặc hồ sơ đăng ký lại nộp sau ngày 01/01/2012).

- Không thuộc một trong các trường hợp quy định tại Điều 32, Điều 33 Thông tư này;

- Không có bất kỳ khuyến cáo nào của Tổ chức y tế thế giới hoặc của cơ quan quản lý Dược Việt Nam hoặc nước ngoài về hiệu quả điều trị hoặc sử dụng trong thời gian đăng ký gia hạn;

- Không có bất kỳ thay đổi, bổ sung nào tại thời điểm nộp hồ sơ đăng ký gia hạn và trong quá trình thẩm định hồ sơ đăng ký gia hạn.

c) Một thuốc có thể được xem xét gia hạn nhiều lần nếu đáp ứng đầy đủ các yêu cầu quy định tại điểm a hoặc b khoản này.

4. Đăng ký thay đổi, bổ sung áp dụng đối với một thuốc đã có số đăng ký nhưng có thay đổi, bổ sung trong thời gian số đăng ký còn hiệu lực theo quy định tại Phụ lục số II ban hành kèm Thông tư này.

Khi có các nội dung thay đổi hoặc bổ sung theo yêu cầu của Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký, cơ sở đăng ký phối hợp với cơ sở sản xuất thực hiện cập nhật, bổ sung theo đúng hướng dẫn của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền và chịu trách nhiệm về nội dung đã thay đổi mà không phải nộp hồ sơ đăng ký thay đổi.

Điều 10. Đặt tên thuốc

1. Bộ Y tế khuyến khích các cơ sở đăng ký sử dụng tên thuốc theo tên chung quốc tế (INN).

2. Trường hợp không đặt tên thuốc theo tên INN, cơ sở đăng ký thuốc có thể đặt tên thương mại cho thuốc. Tên thương mại của thuốc phải bảo đảm nguyên tắc sau đây:

a) Không ghi quá tác dụng điều trị của thuốc;

b) Không ghi sai tác dụng điều trị và tác dụng dược lý của thuốc;

c) Không vi phạm thuần phong, mỹ tục, truyền thống của Việt Nam;

d) Không gây xung đột với các đối tượng sở hữu trí tuệ của cá nhân, tổ chức khác đang được bảo hộ;

đ) Không trùng hoặc tương tự với tên thuốc đã được cấp số đăng ký của cơ sở khác.

e) Không được đặt tên thuốc giống nhau nếu thuốc có thành phần hoạt chất khác nhau;

g) Không được đặt tên thuốc khác nhau trong trường hợp thuốc có cùng công thức bào chế, cùng quy trình sản xuất của cùng một nhà sản xuất.

Điều 11. Ngôn ngữ, hình thức hồ sơ, mẫu thuốc và lệ phí

1. Ngôn ngữ sử dụng trong hồ sơ đăng ký:

a) Hồ sơ đăng ký thuốc sản xuất trong nước phải viết bằng tiếng Việt;

b) Hồ sơ đăng ký thuốc nước ngoài phải được viết bằng tiếng Việt hoặc tiếng Anh. Trường hợp viết bằng tiếng Anh, các thông tin trong Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và Tóm tắt đặc tính sản phẩm phải được dịch ra tiếng Việt.

2. Hồ sơ đăng ký thuốc phải được chuẩn bị trên khổ giấy A4, đóng chắc chắn. Hồ sơ phải được sắp xếp theo đúng trình tự của mục lục, có phân cách giữa các phần. Các phần phân cách phải được đánh số thứ tự để dễ tham khảo và có xác nhận của cơ sở đăng ký hoặc cơ sở sản xuất thuốc ở trang đầu tiên của mỗi phần trong toàn bộ hồ sơ.

3. Mỗi thuốc phải có hồ sơ đăng ký riêng, trừ trường hợp thuốc có chung tất cả các yếu tố sau có thể đăng ký trong cùng một hồ sơ:

a) Tên thuốc;

b) Dạng bào chế;

c) Công thức cho một đơn vị liều (đối với dạng thuốc đơn liều) hoặc cùng nồng độ hàm lượng (đối với thuốc đa liều);

d) Nhà sản xuất.

4. Yêu cầu chung đối với các tài liệu phải nộp trong hồ sơ đăng ký lần đầu, đăng ký lại, đăng ký gia hạn, đăng ký thay đổi khác như sau:

a) 01 (một) bản gốc có đầy đủ hồ sơ theo quy định tại khoản 1 và 2 Điều 16 Thông tư này đối với thuốc hóa dược, vắc xin, huyết thanh chứa kháng thể, sinh phẩm y tế (trừ sinh phẩm chẩn đoán in vitro), khoản 1 và 2 Điều 21 Thông tư này đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro và khoản 1 và 2 Điều 25 Thông tư này đối với thuốc từ dược liệu, thuốc đông y, nguyên liệu làm thuốc;

b) 02 (hai) bản sao các tài liệu gồm đơn đăng ký thuốc và tiêu chuẩn thành phẩm; riêng đối với vắc xin, huyết thanh chứa kháng thể, sinh phẩm y tế (trừ sinh phẩm chẩn đoán in vitro), bổ sung thêm 01 (một) bản sao đầy đủ hồ sơ gốc;

c) Nhãn thuốc: 02 (hai) bộ mẫu nhãn thiết kế. Các nhãn này được gắn trên giấy A4 có đóng dấu giáp lai của cơ sở đăng ký hoặc cơ sở sản xuất. Khi tiến hành đăng ký lại, không yêu cầu nộp lại nhãn nếu không có thay đổi so với đăng ký lần đầu;

d) Thông tin sản phẩm: Tờ hướng dẫn sử dụng phù hợp với từng loại thuốc theo quy định tại Thông tư số 04/2008/TT-BYT ngày 12/5/2008 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn ghi nhãn thuốc có đóng dấu giáp lai của cơ sở đăng ký hoặc cơ sở sản xuất. Khi tiến hành đăng ký lại, không yêu cầu nộp lại thông tin sản phẩm nếu không có thay đổi so với đăng ký lần đầu;

đ) Mẫu thuốc, nguyên liệu làm thuốc:

- 01 (một) đơn vị đóng gói cho một quy cách đăng ký lưu hành;

- Khối lượng đủ cho 03 (ba) lần kiểm nghiệm đối với nguyên liệu;

- Đối với vắc xin, huyết thanh chứa kháng thể, cơ sở đăng ký gửi mẫu lưu tại Viện Kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế.

5. Đối với hồ sơ đăng ký thay đổi, bổ sung: yêu cầu nộp 01 (một) bản gốc có đầy đủ các tài liệu tùy nội dung đăng ký thay đổi lớn, thay đổi nhỏ theo quy định tại khoản 5, khoản 6 Điều 16 Thông tư này đối với thuốc hóa dược, vắc xin, huyết thanh chứa kháng thể, sinh phẩm y tế, khoản 3 và 5 Điều 21 Thông tư này đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro và khoản 3, khoản 4 Điều 25 Thông tư này đối với thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, nguyên liệu làm thuốc.

6. Quy định đối với hồ sơ pháp lý:

a) Giấy chứng nhận sản phẩm dược phẩm (gọi tắt là CPP), Giấy phép sản xuất, kinh doanh thuốc do cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền nước ngoài cấp, giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc (gọi tắt là GMP), giấy phép thành lập Văn phòng đại diện tại Việt Nam hoặc các giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn tương đương đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro có thể nộp bản chính hoặc bản sao hoặc bản dịch tiếng Việt từ tiếng nước ngoài nhưng phải đáp ứng các quy định cụ thể đối với từng loại giấy chứng nhận quy định tại điểm b, c hoặc d khoản này và các quy định chung như sau:

- Trường hợp nộp bản chính: Bản chính phải có đầy đủ chữ ký trực tiếp, họ tên, chức danh người ký và dấu xác nhận của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền nước sở tại cấp giấy chứng nhận; phải được hợp pháp hóa lãnh sự tại cơ quan đại diện ngoại giao Việt Nam theo quy định của pháp luật về hợp pháp hóa lãnh sự, trừ trường hợp các giấy tờ pháp lý do cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền của các nước đó ký kết Hiệp định tương trợ tư pháp với Việt Nam cấp.

- Trường hợp nộp bản sao: Bản sao do cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền của Việt Nam chứng thực hợp lệ theo quy định của pháp luật Việt Nam về chứng thực bản sao từ bản chính hoặc bản sao được cấp từ sổ gốc. Trong trường hợp cần thiết xuất trình bản gốc để đối chiếu.

- Trường hợp nộp bản dịch tiếng Việt từ tiếng nước ngoài: bản dịch tiếng Việt phải có công chứng theo quy định (công chứng ở đây được hiểu là phải được cơ quan Công chứng địa phương hoặc cơ quan đại diện ngoại giao, Cơ quan lãnh sự hoặc cơ quan khác được ủy quyền của nước ngoài chứng nhận chữ ký của người dịch (người dịch phải cam kết dịch đúng theo bản chính theo quy định của pháp luật) và phải nộp kèm theo bản chính hoặc bản sao giấy chứng nhận theo quy định trên.

- Thời hạn hiệu lực của giấy phép hoặc giấy chứng nhận: Thời hạn hiệu lực phải được ghi cụ thể trên các giấy chứng nhận và phải còn hạn hiệu lực tại thời điểm thẩm định; không chấp nhận công văn gia hạn giấy chứng nhận này. Trường hợp giấy chứng nhận này không ghi rõ thời hạn hiệu lực, chỉ chấp nhận các giấy chứng nhận được cấp trong thời gian 24 tháng, kể từ ngày cấp.

b) Giấy chứng nhận CPP, ngoài việc đáp ứng các quy định tại điểm a khoản này còn phải đáp ứng các quy định sau đây:

- Do cơ quan quản lý dược có thẩm quyền *(theo danh sách của WHO trên website http://www.who.int*) ban hành; cấp theo mẫu của Tổ chức y tế thế giới (WHO) áp dụng đối với Hệ thống chứng nhận chất lượng của các sản phẩm dược lưu hành trong thương mại quốc tế.

- Có xác nhận thuốc được phép lưu hành ở nước sản xuất. Trường hợp thuốc không được cấp phép lưu hành ở nước sản xuất hoặc được cấp phép nhưng thực tế thuốc không lưu hành ở nước sản xuất, cơ sở đăng ký phải cung cấp Giấy chứng nhận CPP có xác nhận thuốc được lưu hành ở một trong các nước tham chiếu gồm: Anh, Pháp, Đức, Úc, Canada hoặc các nước trong khu vực thỏa thuận quốc tế về hòa hợp ICH.

c) Giấy phép sản xuất, kinh doanh thuốc do cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền nước ngoài cấp ngoài việc đáp ứng các quy định tại gạch đầu dòng thứ nhất, thứ hai và thứ ba điểm a khoản này còn phải đầy đủ các nội dung đây:

- Tên và địa chỉ cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền cấp.

- Tên và địa chỉ cơ sở kinh doanh thuốc.

- Phạm vi hoạt động.

- Thời hạn hiệu lực của Giấy phép và thời hạn phải còn lại ít nhất 24 tháng tại thời điểm thẩm định. Trường hợp không quy định thời hạn hiệu lực, cơ sở kinh doanh thuốc nước ngoài phải cung cấp giấy chứng nhận của cơ quan thẩm quyền cấp giấy phép xác nhận cơ sở vẫn đang hoạt động trong lĩnh vực dược phẩm và chỉ chấp nhận giấy chứng nhận được cấp trong thời gian 24 tháng, kể từ ngày cấp.

d) Giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP-WHO) (không áp dụng đối các cơ sở sản xuất thuốc trong nước), ISO hoặc các giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn tương đương phải do cơ quan có thẩm quyền ở nước sản xuất cấp, có xác nhận tên và địa chỉ nhà sản xuất;

đ) Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc của cơ sở đăng ký có thể là bản sao có chứng thực hoặc bản sao do doanh nghiệp tự xác nhận (trường hợp cơ sở đăng ký khác cơ sở sản xuất);

e) Giấy chứng nhận, văn bằng bảo hộ, hợp đồng chuyển giao quyền sở hữu đối tượng sở hữu công nghiệp có liên quan trong hồ sơ đăng ký thuốc (nếu có) do các cơ quan có thẩm quyền về sở hữu công nghiệp cấp hoặc xác nhận phải là bản sao có chứng thực hoặc bản sao có đóng dấu của cơ sở đăng ký thuốc.

7. Các hồ sơ hành chính khác:

a) Đơn đăng ký phải do giám đốc của cơ sở đăng ký thuốc hoặc đại diện được ủy quyền của cơ sở đăng ký ký trực tiếp trên đơn và đóng dấu (nếu có) của cơ sở đăng ký, không chấp nhận chữ ký dấu;

b) Giấy ủy quyền thực hiện theo Mẫu số 05/TT ban hành kèm theo Thông tư này và được yêu cầu nộp trong các trường hợp sau đây:

- Ủy quyền được đứng tên cơ sở đăng ký theo Mẫu số 5A ban hành kèm theo Thông tư này;

- Ủy quyền ký tên vào hồ sơ đăng ký thuốc khi cơ sở đăng ký thuốc ủy quyền cho văn phòng đại diện của cơ sở đăng ký thuốc tại Việt Nam theo Mẫu số 5B ban hành kèm theo Thông tư này;

- Ủy quyền sử dụng tên thuốc đó đăng ký nhãn hiệu hàng hóa khi chủ sở hữu nhãn hiệu hàng hóa không phải là cơ sở đăng ký thuốc theo Mẫu số 5C ban hành kèm theo Thông tư này.

Mỗi hồ sơ phải nộp kèm một giấy ủy quyền bản chính hoặc bản sao có xác nhận sao y bản chính của cơ sở đăng ký hoặc của văn phòng đại diện tại Việt Nam.

c) Bản sao có chứng thực hợp đồng nhượng quyền đối với thuốc sản xuất theo hình thức nhượng quyền.

8. Nhãn thuốc và thông tin sản phẩm:

Nội dung nhãn thuốc và thông tin sản phẩm thực hiện theo quy định tại Thông tư số 04/2008/TT-BYT ngày 12/5/2008 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn ghi nhãn thuốc.

9. Phí đăng ký thuốc:

Cơ sở đăng ký thuốc phải nộp phí liên quan đến đăng ký và lưu hành thuốc, kiểm tra, giám sát GMP cơ sở sản xuất thuốc theo quy định của pháp luật hiện hành về phí và lệ phí.

Điều 12. Hiệu lực của số đăng ký thuốc và thời hạn nộp hồ sơ đăng ký lại, hồ sơ đăng ký gia hạn

1. Thời hạn hiệu lực của số đăng ký lưu hành thuốc tối đa là 05 (năm) năm, kể từ ngày ký ban hành Quyết định cấp số đăng ký hoặc gia hạn số đăng ký. Trường hợp Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký của Bộ Y tế yêu cầu tiếp tục đánh giá về an toàn và hiệu quả của thuốc, thời hạn hiệu lực của số đăng ký tối đa là 03 (ba) năm, kể từ ngày ký ban hành Quyết định cấp số đăng ký.

2. Thời hạn nộp hồ sơ đăng ký lại, hồ sơ đăng ký gia hạn:

a) Trong thời hạn 06 (sáu) tháng trước khi số đăng ký lưu hành hết hiệu lực, cơ sở đăng ký có thể nộp hồ sơ đăng ký gia hạn. Cục Quản lý dược có văn bản thông báo và nêu rõ lý do đối với các hồ sơ không đáp ứng điều kiện đăng ký gia hạn theo quy định tại khoản 3 Điều 9 Thông tư này, cơ sở đăng ký thuốc có thể nộp hồ sơ đăng ký lại theo quy định và được thẩm định ngay sau khi nộp hồ sơ;

b) Trong thời hạn 12 tháng trước và 06 (sáu) tháng sau khi số đăng ký lưu hành hết hiệu lực, cơ sở có thể nộp hồ sơ đăng ký lại. Trường hợp cơ sở đã nộp hồ sơ đăng ký lại thì không được phép nộp hồ sơ đăng ký gia hạn.

Chương II
SỞ HỮU TRÍ TUỆ ĐỐI VỚI THUỐC ĐĂNG KÝ

Điều 13. Nguyên tắc chung

1. Cơ sở đăng ký thuốc chịu trách nhiệm về sở hữu trí tuệ đối với thuốc đăng ký lưu hành.

2. Các cơ sở đăng ký thuốc xác lập quyền về sở hữu trí tuệ hoặc tiến hành tra cứu các đối tượng sở hữu trí tuệ có liên quan trước khi đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam.

3. Trường hợp có tranh chấp về sở hữu trí tuệ trong khi xem xét cấp số đăng ký, bên phản đối việc cấp số đăng ký cho thuốc có tranh chấp về sở hữu trí tuệ phải cung cấp kết luận của cơ quan quản lý nhà nước về sở hữu trí tuệ hoặc cơ quan có chức năng thực thi quyền sở hữu trí tuệ về hành vi xâm phạm quyền sở hữu trí tuệ. Bộ Y tế không cấp số đăng ký lưu hành cho thuốc đó nếu có đủ cơ sở để khẳng định thuốc khi được cấp số đăng ký lưu hành sẽ xâm phạm quyền sở hữu trí tuệ đang được bảo hộ của cá nhân, tổ chức khác.

4. Trường hợp có tranh chấp về sở hữu trí tuệ sau khi đã cấp số đăng ký lưu hành, trên cơ sở xem xét đề nghị của chủ thể quyền sở hữu trí tuệ hoặc bên thứ ba có lợi ích liên quan và căn cứ vào phán quyết của Tòa án hoặc kết luận cuối cùng của cơ quan quản lý nhà nước về sở hữu trí tuệ hoặc cơ quan chức năng thực thi quyền sở hữu trí tuệ về hành vi xâm phạm quyền sở hữu trí tuệ, Bộ Y tế sẽ quyết

định rút số đăng ký hoặc đình chỉ lưu hành theo quy định tại khoản 6 Điều 32 hoặc khoản 2 Điều 33 Thông tư này.

Điều 14. Sáng chế liên quan đến thuốc đăng ký

1. Đối với thuốc có chứa hoạt chất còn đang trong giai đoạn bảo hộ sở hữu trí tuệ, cơ sở đăng ký có thể cung cấp các tài liệu pháp lý liên quan đến tình trạng bảo hộ và quyền sở hữu trí tuệ (văn bằng độc quyền sáng chế) đối với thuốc đăng ký (nếu có).

2. Trong thời hạn 02 (hai) năm trước khi một thuốc hết thời hạn bảo hộ sáng chế, cơ sở đăng ký thuốc có thể tiến hành nộp hồ sơ đăng ký lưu hành thuốc generic kèm các tài liệu chứng minh thuốc bảo hộ sắp hết hạn hiệu lực và phải nêu rõ đề nghị trong đơn đăng ký theo Mẫu 6A/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

Điều 15. Bảo mật dữ liệu đối với hồ sơ đăng ký

Cơ sở đăng ký thuốc có nhu cầu bảo mật dữ liệu đối với hồ sơ đăng ký thuốc mới theo quy định về bảo mật dữ liệu đối với hồ sơ đăng ký thuốc theo quy định tại Thông tư số 05/2010/TT-BYT ngày 01/3/2010 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn bảo mật dữ liệu thử nghiệm trong đăng ký thuốc phải nêu rõ đề nghị trong đơn đăng ký theo Mẫu 6A/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

Chương III
HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC

Mục 1
HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC, VẮC XIN, HUYẾT THANH CHỨA KHÁNG THỂ, SINH PHẨM Y TẾ

Điều 16. Các hồ sơ phải nộp

1. Hồ sơ đăng ký lần đầu đối với thuốc hóa dược mới, vắc xin, huyết thanh chứa kháng thể, sinh phẩm y tế, bao gồm:

a) Phần I. Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm;

b) Phần II. Hồ sơ chất lượng;

c) Phần III. Hồ sơ tiền lâm sàng;

d) Phần IV. Hồ sơ lâm sàng.

2. Hồ sơ đăng ký lần đầu đối với thuốc generic (chỉ áp dụng đối với thuốc hóa dược), bao gồm:

a) Phần I. Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm;

b) Phần II. Hồ sơ chất lượng.

3. Hồ sơ đăng ký lại, bao gồm:

a) Phần I. Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm;

b) Phần II. Hồ sơ chất lượng: Trường hợp hồ sơ đăng ký lần đầu đã chuẩn bị theo hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD) hoặc theo mẫu của khu vực thỏa thuận quốc tế về hòa hợp (ICH- CTD) và đáp ứng các yêu cầu kỹ thuật chung của ASEAN, khi đăng ký lại chỉ yêu cầu nộp tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm thành phẩm.

4. Hồ sơ đăng ký gia hạn bao gồm:

a) Phần I. Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm;

b) Phần II. Hồ sơ khác bao gồm:

- Bản sao các công văn của Cục Quản lý dược hoặc Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế cho phép thay đổi, bổ sung trong quá trình lưu hành, bản sao hồ sơ, tài liệu đã thực hiện thay đổi, bổ sung theo hình thức chỉ yêu cầu thông báo;

- Bản sao tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm thành phẩm đối với các thuốc không theo tiêu chuẩn dược điển;

- Hồ sơ, tài liệu chứng minh thuốc đã nhập khẩu vào Việt Nam đối với thuốc nước ngoài. Hồ sơ, tài liệu chứng minh thuốc đã sản xuất và phân phối tại Việt Nam đối với thuốc trong nước.

5. Hồ sơ đăng ký các thay đổi lớn:

a) Phần I. Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm;

b) Phần II. Hồ sơ chất lượng;

c) Phần IV. Hồ sơ lâm sàng;

Các nội dung thay đổi lớn và các hồ sơ tương ứng phải nộp thực hiện theo hướng dẫn tại Phụ lục II của Thông tư này.

6. Hồ sơ đăng ký các thay đổi nhỏ:

a) Phần I. Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm;

b) Phần II. Hồ sơ chất lượng;

Các nội dung thay đổi nhỏ và các hồ sơ tương ứng phải nộp thực hiện theo hướng dẫn tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này.

7. Hồ sơ đăng ký các thay đổi khác: Hồ sơ phải nộp theo quy định tại khoản 1 Điều này.

8. Các hồ sơ quy định tại các khoản 1, 2, 3, 4 và khoản 5 Điều này phải thực hiện theo các quy định sau:

a) Áp dụng theo các quy định tại Phụ lục I ban hành kèm theo Thông tư này, bao gồm:

- Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD);

- Hướng dẫn nghiên cứu độ ổn định;

- Hướng dẫn thẩm định quy trình sản xuất;

- Hướng dẫn thẩm định phương pháp phân tích;

- Hướng dẫn nghiên cứu sinh khả dụng và tương đương sinh học;

b) Bố cục theo mẫu của ACTD. Trường hợp thuốc hóa dược mới, vắc xin, huyết thanh chứa kháng thể, sinh phẩm y tế không thể sắp xếp theo ACTD, có thể bố cục theo Hồ sơ kỹ thuật chung của khu vực thỏa thuận quốc tế về hòa hợp dược phẩm (ICH- CTD) .

9. Đối với thuốc sản xuất gia công, yêu cầu đối với các hồ sơ phải nộp thực hiện theo quy định tại Thông tư số 23/2013/TT-BYT ngày 13/8/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn hoạt động gia công thuốc.

Điều 17. Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm

Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm bao gồm:

1. Mục lục.

2. Báo cáo về an toàn, hiệu quả sau khi sau khi lưu hành theo Mẫu số 03/TT ban hành kèm theo Thông tư này đối với thuốc có yêu cầu đánh giá về an toàn, hiệu quả của thuốc khi cấp số đăng ký lần đầu.

3. Tóm tắt về sản phẩm theo Mẫu số 04/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

4. Giấy ủy quyền (nếu có) theo Mẫu số 05/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

5. Đơn đăng ký theo Mẫu số 06/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

6. Trang bìa theo Mẫu số 07/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

7. Báo cáo quá trình lưu hành thuốc đối với hồ sơ đăng ký lại theo Mẫu số 08/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

8. Tóm tắt lịch sử đăng ký thuốc đối với hồ sơ đăng ký gia hạn theo Mẫu số 09/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

9. Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh thuốc nếu là cơ sở kinh doanh thuốc của Việt Nam và chỉ nộp một lần đối với tất cả các thuốc nộp trong thời hạn Giấy phép còn hiệu lực.

10. Giấy phép sản xuất, kinh doanh thuốc do cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền nước ngoài cấp đối với cơ sở đăng ký thuốc của nước ngoài và chỉ nộp một lần đối với tất cả các hồ sơ đăng ký thuốc trong thời hạn Giấy phép còn hiệu lực.

11. Giấy chứng nhận CPP theo Mẫu số 01/ACTD ban hành kèm theo Thông tư này đối với thuốc nước ngoài.

12. Giấy chứng nhận GMP của cơ sở sản xuất thuốc nước ngoài nếu CPP không có xác nhận cơ sở sản xuất đạt tiêu chuẩn GMP. Trường hợp có nhiều cơ sở

tham gia vào quá trình sản xuất thuốc, cơ sở đăng ký thuốc nộp giấy chứng nhận GMP của tất cả các cơ sở sản xuất có tham gia trong quá trình sản xuất ra thành phẩm.

13. Nhãn thuốc, chỉ yêu cầu bản sao nhãn thuốc đã được phê duyệt đối với hồ sơ đăng ký gia hạn.

14. Thông tin sản phẩm: Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc theo quy định tại Thông tư hướng dẫn ghi nhãn thuốc, chỉ yêu cầu bản sao đối với hồ sơ đăng ký gia hạn.

15. Tóm tắt đặc tính sản phẩm đối với thuốc hóa dược mới, vắc xin, huyết thanh chứa kháng thể và các sinh phẩm y tế theo Mẫu số 02/ACTD ban hành kèm theo Thông tư này (không yêu cầu đối với hồ sơ đăng ký gia hạn).

16. Thỏa thuận hoặc hợp đồng nhượng quyền đối với thuốc sản xuất nhượng quyền. Hợp đồng gia công đối với thuốc sản xuất gia công.

17. Giấy chứng nhận, văn bằng bảo hộ, hợp đồng chuyển giao quyền đối tượng sở hữu công nghiệp có liên quan (nếu có).

18. Các giấy tờ pháp lý khác (nếu có).

19. Giấy chứng nhận GMP của cơ sở sản xuất bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc theo quy định tại Thông tư số 14/2012/TT-BYT ngày 31/8/2012 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định các nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất bao bì dược phẩm" hoặc Giấy chứng nhận tương đương về điều kiện sản xuất của cơ sở sản xuất bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc.

Điều 18. Hồ sơ chất lượng

1. Hồ sơ chất lượng thực hiện theo hướng dẫn tại Phần II - ACTD và bao gồm các tài liệu sau đây:

a) Mục lục;

b) Tóm tắt tổng quan về chất lượng;

c) Nội dung và số liệu;

d) Các tài liệu tham khảo;

e) Hồ sơ tổng thể của cơ sở sản xuất theo Mẫu số 10/TT ban hành kèm theo Thông tư này. Trường hợp một sản phẩm được sản xuất qua nhiều công đoạn, hồ sơ tổng thể phải là hồ sơ của tất cả các nhà sản xuất tham gia sản xuất sản phẩm trước khi đưa ra thị trường.

2. Hồ sơ chất lượng trong hồ sơ đăng ký thuốc sản xuất theo hình thức nhượng quyền phải bao gồm đầy đủ các nội dung quy định tại khoản 1 của Điều này. Riêng phần nội dung và số liệu của hồ sơ chất lượng được thực hiện như sau:

a) Nội dung và số liệu liên quan đến thuốc sản xuất trước khi nhượng quyền phải do bên nhượng quyền thực hiện và cung cấp bao gồm:

- Mục Dược chất (S): Thông tin chung (S1); Đặc tính (S3) và Kiểm tra dược chất (S4), trừ kết quả kiểm tra chất lượng các lô dược chất đã dùng trong sản xuất

các lô thuốc thành phẩm tại cơ sở nhận nhượng quyền với mục đích để đăng ký thuốc sản xuất nhượng quyền;

- Mục Thành phẩm (P): Mô tả và thành phần (P1); Phát triển dược học (P2); Sản xuất (P3), trừ phần P3.4. Thẩm định và/hoặc đánh giá quy trình; Kiểm tra tá dược (P4); Kiểm tra thành phẩm (P5), trừ phần Phân tích lô (P5.4); Hệ thống bao bì đóng gói (P7).

b) Nội dung và số liệu liên quan đến thuốc sản xuất theo hình thức nhượng quyền phải do bên nhận nhượng quyền thực hiện và cung cấp bao gồm:

- Mục Dược chất (S): Sản xuất (S2); Chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu (S5); Hệ thống bao bì đóng gói (S6) và Độ ổn định (S7);

- Mục Thành phẩm (P): Thẩm định và/hoặc đánh giá quy trình (P3.4); Phân tích lô (P5.4); Chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu (P6); Độ ổn định (P8) và Khả năng thay thế lẫn nhau của sản phẩm (P9).

c) Trường hợp thuốc sản xuất theo hình thức nhượng quyền có thay đổi so với thuốc sản xuất trước khi nhượng quyền liên quan đến các nội dung và số liệu đã cung cấp trong hồ sơ theo quy định tại điểm a khoản 2 Điều này: Bên nhận nhượng quyền phải kê khai đầy đủ các nội dung thay đổi trong Đơn đăng ký theo Mẫu số 6Đ ban hành kèm theo Thông tư này và cung cấp các tài liệu liên quan quy định tại Phụ lục số II đối với từng nội dung thay đổi tương ứng.

Điều 19. Hồ sơ tiền lâm sàng

Hồ sơ tiền lâm sàng thực hiện theo hướng dẫn tại Phần III - ACTD và bao gồm các tài liệu sau đây:

1. Mục lục.
2. Khái quát nghiên cứu tiền lâm sàng.
3. Tóm tắt về nghiên cứu tiền lâm sàng.
4. Báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng.
5. Các tài liệu tham khảo.

Điều 20. Hồ sơ lâm sàng

Hồ sơ lâm sàng thực hiện theo hướng dẫn tại Phần IV- ACTD và gồm các tài liệu sau đây:

1. Mục lục.
2. Tổng quan lâm sàng.
3. Tóm tắt lâm sàng.
4. Bảng liệt kê các nghiên cứu lâm sàng.
5. Báo cáo nghiên cứu lâm sàng.
6. Các tài liệu tham khảo.

Mục 2
HỒ SƠ ĐĂNG KÝ SINH PHẨM CHẨN ĐOÁN IN VITRO

Điều 21. Các hồ sơ phải nộp

1. Hồ sơ đăng ký lần đầu đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro, kể cả bán thành phẩm, bao gồm:

a) Phần I. Hồ sơ hành chính;

b) Phần II. Hồ sơ chất lượng;

c) Phần III. Hồ sơ hiệu quả chẩn đoán, không áp dụng quy định này đối với bán thành phẩm;

2. Hồ sơ đăng ký lại, bao gồm:

a) Phần I. Hồ sơ hành chính;

b) Phần II. Hồ sơ chất lượng.

3. Hồ sơ đăng ký các thay đổi bao gồm:

a) Đơn đăng ký (theo mẫu);

b) Các phần hồ sơ liên quan đến thay đổi: nộp các phần hồ sơ tương ứng theo quy định tại Mục A - Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này.

4. Hồ sơ đăng ký gia hạn bao gồm:

a) Phần I. Hồ sơ hành chính;

b) Phần II. Hồ sơ khác bao gồm:

- Bản sao các công văn của Cục Quản lý dược hoặc Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế cho phép thay đổi, bổ sung trong quá trình lưu hành, bản sao hồ sơ, tài liệu đã thực hiện thay đổi, bổ sung theo hình thức chỉ yêu cầu thông báo;
- Bản sao phần hồ sơ chất lượng theo quy định tại Mục A - Phụ lục IV đính kèm Thông tư này;
- Hồ sơ, tài liệu chứng minh sinh phẩm chẩn đoán in vitro đã nhập khẩu vào Việt Nam đối với thuốc nước ngoài. Hồ sơ, tài liệu chứng minh sinh phẩm chẩn đoán in vitro đã sản xuất và phân phối tại Việt Nam đối với thuốc trong nước.

5. Hồ sơ đăng ký các thay đổi khác phải nộp lại hồ sơ như đăng ký lần đầu thực hiện theo hướng dẫn tại Mục B - Phụ lục IV ban hành kèm theo Thông tư này.

Điều 22. Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm

Hồ sơ hành chính bao gồm các tài liệu sau đây:

1. Mục lục.

2. Báo cáo về an toàn, hiệu quả sau khi sau khi lưu hành theo Mẫu số 3/TT ban hành kèm theo Thông tư này đối với thuốc có yêu cầu đánh giá về an toàn, hiệu quả của thuốc khi cấp số đăng ký lần đầu.

3. Tóm tắt về sản phẩm theo Mẫu số 04/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

4. Giấy ủy quyền (nếu có) theo Mẫu số 05/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

5. Đơn đăng ký theo Mẫu số 06/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

6. Trang bìa theo Mẫu số 07/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

7. Báo cáo quá trình lưu hành thuốc đối với hồ sơ đăng ký lại theo Mẫu số 08/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

8. Tóm tắt lịch sử đăng ký thuốc đối với hồ sơ đăng ký gia hạn theo Mẫu số 09/TT ban hành kèm theo Thông tư này.

9. Nhãn sản phẩm (chỉ yêu cầu bản sao đối với hồ sơ đăng ký gia hạn).

10. Giấy phép sản xuất, kinh doanh vắc xin, sinh phẩm y tế do cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền nước ngoài cấp đối với cơ sở đăng ký vắc xin, sinh phẩm y tế nước ngoài hoặc Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh vắc xin, sinh phẩm y tế đối với cơ sở đăng ký vắc xin, sinh phẩm y tế Việt Nam.

11. Giấy phép lưu hành tại nước sản xuất đối với sản phẩm nước ngoài, không áp dụng quy định này đối với bán thành phẩm.

12. Giấy chứng nhận GMP hoặc ISO hoặc giấy chứng nhận đạt tiêu chuẩn tương đương của các cơ sở sản xuất liên quan tới quá trình sản xuất do cơ quan có thẩm quyền cấp.

13. Giấy chứng nhận về sở hữu trí tuệ, hợp đồng kinh tế, các giấy tờ khác (nếu có).

Yêu cầu của hồ sơ thực hiện theo quy định tại Mục A - Phụ lục số IV ban hành kèm theo Thông tư này.

Điều 23. Hồ sơ chất lượng

Hồ sơ chất lượng, bao gồm:

1. Mục lục.

2. Thành phần hoạt chất.

3. Thành phẩm.

4. Độ ổn định.

Yêu cầu của hồ sơ thực hiện theo quy định tại Mục A - Phụ lục số IV ban hành kèm theo Thông tư này.

Điều 24. Hồ sơ đánh giá hiệu quả sinh phẩm chẩn đoán

Hồ sơ hiệu quả của sinh phẩm chẩn đoán bao gồm:

1. Mục lục.

2. Các báo cáo nghiên cứu.

Yêu cầu của hồ sơ thực hiện theo quy định tại Mục A - Phụ lục số IV ban hành kèm theo Thông tư này.

Mục 3
HỒ SƠ ĐĂNG KÝ THUỐC TỪ DƯỢC LIỆU, THUỐC ĐÔNG Y VÀ NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC

Điều 25. Các hồ sơ phải nộp

1. Hồ sơ đăng ký lần đầu, bao gồm:

a) Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm;

b) Hồ sơ chất lượng;

c) Hồ sơ an toàn và hiệu quả chỉ áp dụng đối với thuốc mới, nguyên liệu làm thuốc mới.

2. Hồ sơ đăng ký lại, bao gồm:

a) Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm;

b) Hồ sơ chất lượng;

3. Hồ sơ đăng ký các thay đổi lớn: các nội dung thay đổi lớn và các hồ sơ tương ứng phải nộp thực hiện theo hướng dẫn tại phần I - Mục C - Phụ lục số II ban hành kèm theo Thông tư này.

4. Hồ sơ đăng ký các thay đổi nhỏ: các nội dung thay đổi nhỏ và các hồ sơ tương ứng phải nộp thực hiện theo hướng dẫn tại phần II - Mục C - Phụ lục số II ban hành kèm theo Thông tư này.

5. Hồ sơ đăng ký gia hạn bao gồm:

a) Phần I. Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm;

b) Phần II. Hồ sơ khác bao gồm:

- Bản sao các công văn của Cục Quản lý dược cho phép thay đổi, bổ sung trong quá trình lưu hành, bản sao hồ sơ, tài liệu đã thực hiện thay đổi, bổ sung theo hình thức chỉ yêu cầu thông báo;
- Bản sao tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm thành phẩm đối với các thuốc không theo tiêu chuẩn dược điển;
- Hồ sơ, tài liệu chứng minh thuốc đã nhập khẩu vào Việt Nam đối với thuốc nước ngoài. Hồ sơ, tài liệu chứng minh thuốc đã sản xuất và phân phối tại Việt Nam đối với thuốc trong nước.

6. Hồ sơ đăng ký các thay đổi khác: Hồ sơ phải nộp theo quy định tại khoản 1 Điều này.

Điều 26. Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm

Hồ sơ hành chính và thông tin sản phẩm thực hiện theo quy định tại Điều 17 Thông tư này.

Điều 27. Hồ sơ chất lượng

1. Quy trình sản xuất:

a) Nguyên liệu:

- Đối với thuốc từ dược liệu, thuốc đông y: không yêu cầu quy trình sản xuất đối với tá dược và các nguyên liệu có trong dược điển, nguyên liệu do nhà sản xuất khác sản xuất. Các trường hợp khác yêu cầu mô tả đầy đủ, chi tiết quy trình sản xuất nguyên liệu.

- Đối với nguyên liệu làm thuốc: yêu cầu mô tả đầy đủ, chi tiết quy trình sản xuất.

b) Thành phẩm:

- Công thức cho đơn vị đóng gói nhỏ nhất: tên nguyên liệu kể cả thành phần chính và tá dược; hàm lượng hoặc nồng độ của từng nguyên liệu; tiêu chuẩn áp dụng của nguyên liệu; nếu sản xuất từ cao phải ghi rõ lượng dược liệu tương ứng;

- Công thức cho một lô, mẻ sản xuất: tên nguyên liệu bao gồm cả thành phần chính và tá dược; khối lượng hoặc thể tích của từng nguyên liệu;

- Sơ đồ quy trình sản xuất bao gồm tất cả các giai đoạn trong quá trình sản xuất;

- Mô tả quy trình sản xuất: mô tả đầy đủ, chi tiết từng giai đoạn trong quá trình sản xuất;

- Danh mục trang thiết bị, dụng cụ sử dụng: tên thiết bị, thông số, mục đích sử dụng;

- Kiểm soát trong quá trình sản xuất: Mô tả đầy đủ, chi tiết các chỉ tiêu kiểm tra, kiểm soát trong quá trình sản xuất.

2. Tiêu chuẩn chất lượng và phương pháp kiểm nghiệm.

a) Đối với nguyên liệu làm thuốc có trong dược điển, yêu cầu ghi cụ thể tên dược điển và năm xuất bản; Đối với nguyên liệu làm thuốc không có trong dược điển, yêu cầu mô tả đầy đủ, chi tiết chỉ tiêu và phương pháp kiểm nghiệm;

b) Thành phẩm:

- Công thức cho đơn vị đóng gói nhỏ nhất: Tên nguyên liệu bao gồm cả thành phần chính và tá dược; Hàm lượng hoặc nồng độ của từng nguyên liệu; tiêu chuẩn áp dụng của nguyên liệu; nếu sản xuất từ cao phải ghi rõ lượng dược liệu tương ứng.

- Tiêu chuẩn thành phẩm: Mô tả đầy đủ, chi tiết các chỉ tiêu và phương pháp kiểm nghiệm của thành phẩm.

c) Tiêu chuẩn của bao bì đóng gói: Mô tả đầy đủ, chi tiết chỉ tiêu và phương pháp kiểm nghiệm;

d) Phiếu kiểm nghiệm thuốc thực hiện theo quy định tại Điều 6 Thông tư này;

đ) Tài liệu về nghiên cứu độ ổn định, bao gồm:

- Đề cương nghiên cứu độ ổn định;

- Số liệu nghiên cứu độ ổn định;

- Kết luận nghiên cứu độ ổn định.

Điều 28. Hồ sơ an toàn, hiệu quả

Hồ sơ về an toàn, hiệu quả của thuốc mới thực hiện theo quy định về thử nghiệm lâm sàng của Bộ Y tế, bao gồm:

1. Các báo cáo về độc tính học.

2. Các báo cáo về nghiên cứu lâm sàng, không áp dụng quy định này đối với đăng ký nguyên liệu.

Chương IV
TRÌNH TỰ, THỦ TỤC ĐĂNG KÝ THUỐC VÀ THẨM QUYỀN CẤP, TẠM NGỪNG, RÚT SỐ ĐĂNG KÝ

Điều 29. Trình tự, thủ tục tiếp nhận và thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc

1. Cục Quản lý dược có trách nhiệm:

a) Tiếp nhận các hồ sơ đăng ký thuốc được nộp trực tiếp hoặc gửi qua đường bưu điện đối với các trường hợp sau đây:

- Hồ sơ đăng ký thuốc đăng ký lần đầu, đăng ký lại, đăng ký gia hạn, trừ hồ sơ đăng ký sinh phẩm chẩn đoán in vitro và hồ sơ đăng ký thuốc dùng ngoài sản xuất trong nước quy định tại Phụ lục số V ban hành kèm theo Thông tư này.

- Hồ sơ đăng ký thay đổi lớn, thay đổi nhỏ, thay đổi khác trong thời gian số đăng ký thuốc còn hiệu lực đối với các thuốc đã có số đăng ký, trừ hồ sơ đăng ký sinh phẩm chẩn đoán in vitro.

b) Tổ chức thẩm định, trình Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký thuốc Bộ Y tế đối với các hồ sơ đăng ký lần đầu và đăng ký lại hoặc trình Bộ trưởng Bộ Y tế phê duyệt danh mục thuốc gia hạn số đăng ký đối với các hồ sơ đăng ký gia hạn được tiếp nhận quy định tại gạch đầu dòng thứ nhất điểm a khoản 1 Điều này;

c) Tổ chức thẩm định và trả lời bằng văn bản các hồ sơ đăng ký thay đổi lớn, thay đổi nhỏ, thay đổi khác đối với các thuốc đã được cấp số đăng ký còn hiệu lực được tiếp nhận theo quy định tại gạch đầu dòng thứ hai điểm a khoản 1 Điều này.

2. Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế có trách nhiệm:

a) Tiếp nhận các hồ sơ đăng ký sinh phẩm chẩn đoán in vitro được nộp trực tiếp hoặc gửi qua đường bưu điện đối với các hồ sơ đăng ký sinh phẩm chẩn đoán in vitro đăng ký lần đầu, đăng ký lại, đăng ký gia hạn và hồ sơ đăng ký thay đổi lớn, thay đổi nhỏ, thay đổi khác đối với các sinh phẩm chẩn đoán in vitro đã được cấp số đăng ký còn hiệu lực;

b) Tổ chức thẩm định và trình Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký thuốc Bộ Y tế đối với các hồ sơ đăng ký sinh phẩm chẩn đoán in vitro đăng ký lần đầu, đăng ký lại;

c) Tổ chức thẩm định và trình Bộ trưởng phê duyệt danh mục sinh phẩm chẩn đoán in vitro đăng ký gia hạn;

d) Tổ chức thẩm định và trả lời bằng văn bản các hồ sơ đăng ký thay đổi lớn, thay đổi nhỏ, thay đổi khác đối với các sinh phẩm chẩn đoán in vitro đã được cấp số đăng ký còn hiệu lực.

3. Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương nơi có cơ sở sản xuất có trách nhiệm:

a) Tiếp nhận hồ sơ đăng ký lần đầu, đăng ký lại, đăng ký gia hạn được nộp trực tiếp hoặc gửi qua đường bưu điện đối với các thuốc dùng ngoài sản xuất trong nước quy định tại Phụ lục số V ban hành kèm theo Thông tư này;

b) Tổ chức thẩm định các hồ sơ được tiếp nhận theo quy định tại điểm a khoản này và gửi công văn kèm theo danh mục thuốc đã thẩm định đạt yêu cầu về Cục Quản lý dược để cấp số đăng ký.

Điều 30. Thẩm quyền cấp số đăng ký

1. Bộ trưởng Bộ Y tế ủy quyền cho Cục trưởng Cục Quản lý dược ký Quyết định ban hành danh mục thuốc được cấp số đăng ký trong các trường hợp sau:

a) Hồ sơ đăng ký thuốc do Cục Quản lý dược tiếp nhận, tổ chức thẩm định theo quy định tại điểm b khoản 1 Điều 29 Thông tư này;

b) Hồ sơ đăng ký thuốc do Sở Y tế tiếp nhận, tổ chức thẩm định theo quy định tại khoản 3 Điều 29 Thông tư này.

2. Bộ trưởng Bộ Y tế ủy quyền cho Vụ trưởng Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế ký Quyết định ban hành danh mục sinh phẩm chẩn đoán in vitro được cấp số đăng ký đối với các hồ sơ đăng ký sinh phẩm chẩn đoán in vitro theo quy định tại Khoản 2 Điều 29 Thông tư này.

Điều 31. Thời hạn cấp số đăng ký hoặc trả lời đối với các hồ sơ đăng ký thay đổi lớn, thay đổi nhỏ, thay đổi khác

1. Cục Quản lý dược, Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế (đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro) xem xét cấp số đăng ký lưu hành thuốc đối với các hồ sơ đăng ký lần đầu, hồ sơ đăng ký lại trong thời hạn tối đa 06 (sáu) tháng và hồ sơ đăng ký gia hạn trong thời hạn tối đa 03 (ba) tháng kể từ ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ. Trường hợp các hồ sơ đăng ký chưa hoặc không đáp ứng quy định để được cấp số đăng ký hoặc gia hạn số đăng ký, Bộ Y tế có văn bản trả lời và nêu rõ lý do.

2. Trong thời hạn 03 (ba) tháng kể từ ngày nhận được hồ sơ hợp lệ, Sở Y tế có trách nhiệm tổ chức thẩm định và gửi về Cục Quản lý dược công văn kèm theo danh mục thuốc đề nghị cấp số đăng ký đối với các thuốc do Sở Y tế tiếp nhận hồ sơ theo quy định tại khoản 3 Điều 29 Thông tư này để Cục Quản lý dược xem xét, cấp số đăng ký lưu hành; trường hợp chưa đủ cơ sở để đề nghị cấp số đăng ký, Sở Y tế phải có văn bản trả lời cơ sở đăng ký và nêu rõ lý do.

3. Kể từ ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ, Cục Quản lý dược, Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế (đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro) xem xét trả lời đối với các hồ sơ đăng ký thay đổi lớn, thay đổi nhỏ trong thời hạn tối đa như sau:

a) 90 ngày đối với đăng ký thay đổi lớn hoặc đăng ký thay đổi nhỏ cần phê duyệt trước khi thực hiện có từ 02 (hai) nội dung đề nghị thay đổi trở lên và 60 ngày đối với các hồ sơ thay đổi nhỏ cần phê duyệt trước khi thực hiện có một nội dung thay đổi;

b) 20 ngày đối với các hồ sơ thay đổi nhỏ chỉ yêu cầu thông báo, nếu không có ý kiến của cơ quan quản lý nhà nước thì được phép thực hiện.

4. Đối với các đề nghị thay đổi khác, hồ sơ thực hiện theo quy định như đối với hồ sơ đăng ký lần đầu và thời gian trả lời thực hiện theo quy định tại khoản 1 và 2 Điều này.

5. Cục Quản lý dược, Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế (đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro) xem xét cấp số đăng ký hoặc trả lời bằng văn bản trước thời hạn quy định tại khoản 1 và 3 Điều này khi có đề nghị của cơ sở đăng ký nêu trong Đơn đăng ký quy định theo Mẫu số 06/TT ban hành kèm theo Thông tư này đối với các trường hợp sau đây:

a) Thuốc đáp ứng nhu cầu điều trị đặc biệt thuộc Danh mục thuốc hiếm do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành;

b) Thuốc đáp ứng nhu cầu điều trị trong các trường hợp khẩn cấp, thiên tai, dịch bệnh;

c) Thuốc trong nước sản xuất trên những dây chuyền mới đạt tiêu chuẩn GMP trong thời hạn không quá 18 tháng, kể từ ngày được cấp giấy chứng nhận GMP;

d) Vắc xin đã được Tổ chức y tế thế giới tiền đánh giá đạt yêu cầu và được xem xét cấp số đăng ký theo quy trình rút gọn do Cục Quản lý dược xây dựng, ban hành.

Điều 32. Các trường hợp rút số đăng ký thuốc

Trong thời hạn số đăng ký còn hiệu lực, Bộ Y tế sẽ xem xét, quyết định rút số đăng ký đối với thuốc (bao gồm cả sinh phẩm chẩn đoán in vitro) đã được cấp số đăng ký lưu hành khi thuộc một trong các trường hợp sau đây:

1. Thuốc được sản xuất không đúng với hồ sơ đăng ký lưu hành đã được Bộ Y tế xét duyệt.

2. Thuốc có 02 (hai) lô sản xuất không đạt tiêu chuẩn chất lượng hoặc thuốc vi phạm tiêu chuẩn chất lượng 01 (một) lần nhưng nghiêm trọng do cơ quan quản lý nhà nước về chất lượng thuốc kết luận.

3. Cơ sở sản xuất hoặc cơ sở đăng ký đề nghị rút số đăng ký lưu hành tại Việt Nam.

4. Thuốc bị rút số đăng ký lưu hành ở nước sở tại.

5. Thuốc có chứa hoạt chất được Tổ chức y tế thế giới hoặc cơ quan chức năng có thẩm quyền của Việt Nam hoặc nước ngoài khuyến cáo là không an toàn cho người sử dụng.

6. Thuốc bị các cơ quan có thẩm quyền kết luận là xâm phạm quyền sở hữu trí tuệ.

7. Thuốc không thực hiện việc thay đổi cơ sở đăng ký quy định tại điểm i khoản 3 Điều 3 hoặc điểm d khoản 2 Điều 4 Thông tư này sau thời hạn 02 (hai) tháng, kể từ ngày cơ sở đăng ký đó ngừng hoạt động hoặc bị cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền chấm dứt hoạt động.

Điều 33. Các trường hợp tạm ngừng tiếp nhận mới hồ sơ đăng ký thuốc và ngừng cấp số đăng ký lưu hành thuốc cho các hồ sơ đã nộp

Bộ Y tế sẽ tạm ngừng tiếp nhận mới hồ sơ đăng ký thuốc và tạm ngừng cấp số đăng ký lưu hành thuốc (bao gồm cả sinh phẩm chẩn đoán in vitro) cho các hồ sơ đã nộp khi thuộc một trong các trường hợp sau đây:

1. Cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất thuốc có từ 02 (hai) thuốc trở lên không đạt tiêu chuẩn chất lượng trước khi lưu hành hoặc đã bị đình chỉ lưu hành trong vòng 01 (một) năm.

2. Cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất có thuốc bị rút số đăng ký quy định tại khoản 1 Điều 32 Thông tư này; hoặc thuộc một trong các trường hợp quy định tại khoản 4, khoản 5 hoặc khoản 6 Điều 32 Thông tư này nhưng không thông báo cho Bộ Y tế.

3. Cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất thuốc thực hiện hành vi giả mạo, tự ý sửa chữa hồ sơ tài liệu, giấy tờ pháp lý của các cơ quan nhà nước có thẩm quyền hoặc sử dụng con dấu giả, giả mạo chữ ký, dấu của các cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất và các cơ sở có liên quan khác trong hồ sơ đăng ký.

4. Cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất thuốc cung cấp hồ sơ, dữ liệu, thông tin liên quan đến hồ sơ kỹ thuật bao gồm hồ sơ tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp sản xuất, độ ổn định mà không dựa trên cơ sở nghiên cứu, thực nghiệm, sản xuất thực tế của cơ sở sản xuất hoặc cơ sở đăng ký thuốc.

5. Cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất thuốc cung cấp các hồ sơ, dữ liệu, thông tin về tác dụng, an toàn và hiệu quả của thuốc mà không có các tài liệu, bằng chứng khoa học để chứng minh.

6. Cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất thuốc nộp mẫu thuốc đăng ký không phải do chính cơ sở nghiên cứu hoặc sản xuất ghi trong hồ sơ đăng ký sản xuất.

7. Cơ sở đăng ký không thực hiện cập nhật thông tin thuốc theo yêu cầu của Cục Quản lý dược quy định tại khoản 4 Điều 9 Thông tư này.

Điều 34. Thẩm quyền ra quyết định, trách nhiệm thông báo và thời hạn rút số đăng ký lưu hành, tạm ngừng nhận hồ sơ, tạm ngừng cấp số đăng ký lưu hành thuốc

1. Bộ trưởng Bộ Y tế ủy quyền cho Cục trưởng Cục Quản lý dược ra quyết định rút số đăng ký lưu hành, tạm ngừng nhận hồ sơ, tạm ngừng cấp số đăng ký

thuốc và Vụ trưởng Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế ra quyết định rút số đăng ký lưu hành, tạm ngừng nhận hồ sơ, tạm ngừng cấp số đăng ký sinh phẩm chẩn đoán in vitro trên toàn quốc.

2. Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương, Y tế các ngành thông báo quyết định của Bộ Y tế (Cục Quản lý dược hoặc Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro) rút số đăng ký hoặc tạm ngừng nhận hồ sơ, tạm ngừng cấp số đăng ký trên phạm vi, địa bàn quản lý.

3. Thời hạn tạm ngừng nhận mới hồ sơ đăng ký thuốc và tạm ngừng cấp số đăng ký lưu hành thuốc cho các hồ sơ đã nộp tối đa là 02 (hai) năm đối với các trường hợp quy định tại khoản 1, khoản 2 và khoản 3 Điều 33 Thông tư này, kể từ ngày ký Quyết định rút số đăng ký hoặc đình chỉ lưu hành thuốc thứ 02 (hai) hoặc có quyết định xử lý của cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền đối với cơ sở thực hiện hành vi khoản 3 Điều 33 Thông tư này.

4. Thời hạn tạm ngừng tiếp nhận mới hồ sơ đăng ký thuốc và tạm ngừng cấp số đăng ký lưu hành thuốc cho các hồ sơ đã nộp đối với các trường hợp quy định tại điểm khoản 4, khoản 5 và khoản 6 Điều 33 Thông tư này tối đa là 01 (một) năm, kể từ ngày có văn bản cuối cùng thông báo việc vi phạm các quy định trên của cơ sở đăng ký lưu hành thuốc.

5. Thời hạn tạm ngừng tiếp nhận mới hồ sơ đăng ký thuốc và tạm ngừng cấp số đăng ký lưu hành thuốc cho các hồ sơ đã nộp đối với các trường hợp quy định tại khoản 7 Điều 33 Thông tư này tối đa là 06 (sáu) tháng, kể từ ngày có văn bản cuối cùng thông báo việc vi phạm các quy định trên của cơ sở đăng ký lưu hành thuốc.

Chương V
TỔ CHỨC, HOẠT ĐỘNG CỦA CHUYÊN GIA THẨM ĐỊNH VÀ HỘI ĐỒNG TƯ VẤN CẤP SỐ ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH THUỐC

Điều 35. Tổ chức, hoạt động của Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký lưu hành thuốc

1. Bộ Y tế thành lập Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký thuốc (bao gồm cả sinh phẩm chẩn đoán in vitro).

2. Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký thuốc có nhiệm vụ tư vấn cho Bộ trưởng Bộ Y tế trong việc cấp số đăng ký cho thuốc lưu hành tại Việt Nam; các chủ trương về hòa hợp quy chế đăng ký thuốc với các nước trong khu vực và trên thế giới; chính sách về sản xuất, nhập khẩu và lưu hành thuốc tại Việt Nam bao gồm việc sử dụng thuốc trên người Việt Nam để đánh giá tính an toàn, hiệu quả của thuốc khi cần thiết.

3. Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký thuốc hoạt động theo nguyên tắc: ý kiến tư vấn của Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký thuốc phải bảo đảm căn cứ pháp lý, cơ sở khoa học và phải được thể hiện trong Biên bản cuộc họp Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký thuốc. Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký thuốc chịu trách nhiệm trước Bộ trưởng Bộ Y tế về các ý kiến tham mưu, tư vấn liên quan đến đăng ký thuốc.

4. Cục Quản lý dược phối hợp Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế tham mưu cho Bộ trưởng Bộ Y tế trong việc ban hành quy định về tổ chức và hoạt động của Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký thuốc, cơ chế phối hợp giữa Hội đồng tư vấn cấp số đăng ký thuốc và các nhóm chuyên gia thẩm định trong quá trình cấp số đăng ký lưu hành thuốc.

Điều 36. Tổ chức, hoạt động của chuyên gia và các nhóm chuyên gia thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc

1. Bộ Y tế giao Cục Quản lý dược, Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế căn cứ chức năng, nhiệm vụ được giao có trách nhiệm thành lập các nhóm chuyên gia thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc (sau đây gọi tắt là nhóm chuyên gia thẩm định).

2. Nhóm chuyên gia thẩm định có nhiệm vụ tư vấn cho Cục Quản lý dược trong việc thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc và đề xuất việc cấp số đăng ký hoặc bổ sung hoặc không cấp số đăng ký thuốc.

3. Nhóm chuyên gia thẩm định hoạt động theo nguyên tắc: Các ý kiến góp ý hoặc đề xuất của chuyên gia thẩm định phải bảo đảm căn cứ pháp lý, cơ sở khoa học và phải được thể hiện trong Biên bản thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc. Chuyên gia thẩm định chịu trách nhiệm trước Cục trưởng Cục Quản lý dược, Vụ trưởng Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế (đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro) về các nội dung, ý kiến tư vấn và đề xuất liên quan đến công tác thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc.

4. Cục Quản lý dược, Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế căn cứ chức năng, nhiệm vụ được giao xây dựng và ban hành các quy định về tiêu chí lựa chọn, tổ chức và hoạt động của các nhóm chuyên gia thẩm định hồ sơ đăng ký thuốc; ký hợp đồng hàng năm với chuyên gia thẩm định; tổ chức thẩm định, tổng hợp kết quả thẩm định trình Hội đồng tư vấn; tổ chức các khóa tập huấn, đào tạo cho chuyên gia thẩm định; tiến hành đánh giá năng lực chuyên môn và sự tuân thủ các quy định để có điều chỉnh, bổ sung chuyên gia thẩm định phù hợp.

Chương VI
TỔ CHỨC THỰC HIỆN

Điều 37. Hiệu lực thi hành

1. Thông tư này có hiệu lực thi hành kể từ ngày 15 tháng 01 năm 2015.

2. Các thay đổi lớn, thay đổi nhỏ, thay đổi khác áp dụng đối với thuốc đã được cấp số đăng ký lưu hành quy định tại Phụ lục II ban hành kèm theo Thông tư này được áp dụng thực hiện kể từ ngày 01 tháng 4 năm 2015.

3. Bãi bỏ Thông tư số 22/2009/TT-BYT ngày 24 tháng 11 năm 2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký thuốc và bãi bỏ Điều 6 Thông tư số 45/2011/TT-BYT ngày 21 tháng 12 năm 2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi bổ sung một số điều của Quyết định số 1570/2000/QĐ-BYT ngày 22 tháng 5 năm 2000 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc triển khai áp dụng nguyên tắc "Thực hành tốt phòng kiểm nghiệm thuốc"; Quyết định số 2701/2001/QĐ-BYT ngày 29 tháng 6 năm 2001 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc triển khai áp dụng nguyên tắc "Thực hành tốt bảo quản thuốc"; Thông tư số 06/2004/TT-BYT ngày 28 tháng 5 năm 2004 hướng dẫn sản xuất gia công thuốc; Quyết định số 3886/2004/QĐ-BYT ngày 13 tháng 11 năm 2004 của Bộ Y tế về việc triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới; Thông tư số 13/2009/TT-BYT ngày 01 tháng 9 năm 2009 của Bộ Y tế hướng dẫn hoạt động thông tin quảng cáo thuốc; Thông tư số 22/2009/TT-BYT ngày 24 tháng 11 năm 2009 của Bộ Y tế quy định về đăng ký thuốc; Thông tư số 47/2010/TT-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2010 hướng dẫn hoạt động xuất khẩu, nhập khẩu thuốc và bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc kể từ ngày Thông tư này có hiệu lực.

Điều 38. Điều khoản chuyển tiếp

1. Các hồ sơ đăng ký nộp trước ngày Thông tư này có hiệu lực thi hành được thẩm định và cấp số đăng ký theo quy định tại Thông tư số 22/2009/TT-BYT ngày 24 tháng 11 năm 2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về đăng ký thuốc.

2. Các cơ sở đăng ký thuốc nước ngoài có Giấy phép đăng ký hoạt động trong lĩnh vực thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại Việt Nam được cấp trước ngày Thông tư này có hiệu lực được sử dụng để đăng ký thuốc cho hết thời hạn hiệu lực ghi trên Giấy phép.

Điều 39. Điều khoản tham chiếu

Trong trường hợp các văn bản quy phạm pháp luật và các quy định được viện dẫn trong Thông tư này có sự thay đổi, bổ sung hoặc được thay thế thì áp dụng theo văn bản quy phạm pháp luật mới.

Điều 40. Trách nhiệm thi hành

1. Cục Quản lý dược, Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế căn cứ chức năng, nhiệm vụ được giao và lộ trình hòa hợp ASEAN trong đăng ký thuốc, có trách nhiệm:

a) Tổ chức hướng dẫn và thực hiện các quy định của Thông tư này;

b) Cập nhật, biên tập và ban hành Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD), các hướng dẫn kỹ thuật và các hướng dẫn có liên quan đến đăng ký thuốc của ASEAN để các đối tượng có liên quan triển khai thực hiện;

c) Cập nhật danh mục các thuốc được Bộ Y tế cấp số đăng ký lưu hành theo từng đợt và các thông tin đăng ký thuốc khác trên trang thông tin điện tử (website) của Cục Quản lý dược hoặc Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro;

d) Xây dựng, ban hành tổ chức triển khai thực hiện các quy trình chuẩn (SOPs), sổ tay hướng dẫn đăng ký thuốc (QM), quy trình thẩm định và cấp số đăng ký rút gọn đối với vắc xin đã được Tổ chức Y tế thế giới tiền đánh giá đạt yêu cầu.

2. Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương chịu trách nhiệm kiểm tra, thanh tra việc thực hiện Thông tư này đối với các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm trong phạm vi quản lý.

3. Các đơn vị trực thuộc Bộ Y tế, Tổng Công ty Dược Việt Nam, các cơ sở kinh doanh thuốc, các công ty nước ngoài có giấy phép hoạt động trong lĩnh vực dược có trách nhiệm thực hiện Thông tư này.

Trong quá trình thực hiện nếu có khó khăn, vướng mắc, các cơ quan, tổ chức, cá nhân phản ánh về Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược và Vụ Trang thiết bị và Công trình y tế đối với sinh phẩm chẩn đoán in vitro) để xem xét giải quyết./.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

Phạm Lê Tuấn

PHỤ LỤC I
BỘ HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG ASEAN (ACTD) VÀ CÁC HƯỚNG DẪN KỸ THUẬT

(Ban hành kèm theo Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25 tháng 11 năm 2014)

MỤC LỤC TÀI LIỆU

PHẦN I. BỘ HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG ASEAN (ACTD)

I. Lời mở đầu

II. Bố cục bộ hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD)

III. Hồ sơ hành chính

IV. Hồ sơ chất lượng

V. Hồ sơ tiền lâm sàng

VI. Hồ sơ lâm sàng

PHẦN II. CÁC HƯỚNG DẪN KỸ THUẬT CỦA ASEAN VÀ CÁC THUẬT NGỮ TRONG HỒ SƠ KỸ THUẬT

I. Hướng dẫn nghiên cứu độ ổn định của thuốc

II. Hướng dẫn thẩm định quy trình sản xuất

III. Hướng dẫn thẩm định phương pháp phân tích

IV. Hướng dẫn nghiên cứu sinh khả dụng và tương đương sinh học

V. Các thuật ngữ dùng trong hồ sơ kỹ thuật.

Lời mở đầu

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD) là một hướng dẫn về một mẫu thống nhất trong chuẩn bị các hồ sơ kỹ thuật chung (CTD) có bố cục tốt để nộp cho các cơ quan quản lý của các nước ASEAN để đăng ký dược phẩm dùng cho người. Hướng dẫn này mô tả một mẫu CTD giúp làm giảm đáng kể thời gian và nguồn lực cần thiết cho việc chuẩn bị những hồ sơ đăng ký thuốc, và trong tương lai sẽ giúp giảm gánh nặng trong việc chuẩn bị hồ sơ điện tử. Việc xét duyệt và liên lạc của các cơ quan quản lý với các cơ sở đăng ký sẽ được hỗ trợ bằng một bộ tài liệu chuẩn với các nội dung thống nhất.

Hướng dẫn này chỉ minh họa một mẫu phù hợp các dữ liệu sẽ nộp. Tuy nhiên, cơ sở đăng ký có thể điều chỉnh nếu cần thiết để có được một dạng trình bày tối ưu các thông tin kỹ thuật nhằm tạo điều kiện cho việc đọc hiểu và thẩm định kết quả trong đăng ký thuốc.

Trong suốt toàn bộ ACTD, việc trình bày thông tin không được phép đa nghĩa mập mờ mà phải rõ ràng, sao cho có thể thẩm định những dữ liệu cơ bản và giúp các chuyên gia thẩm định nhanh chóng tiếp cận và nắm bắt nội dung của hồ sơ. Các bảng biểu và văn bản phải được trình bày canh lề sao cho có thể in ra được trên giấy khổ A4 hoặc cỡ 8,5 x 11cm. Lề bên trái phải đủ rộng để thông tin không bị che lấp khi đóng gáy. Kiểu chữ và cỡ chữ (Times New Roman, cỡ 12) áp dụng cho phần văn bản và phần bảng biểu phải đủ lớn để dễ đọc, kể cả sau khi photo. Mỗi trang phải được đánh số, trang đầu ở mỗi phần được đánh số 1. Với mỗi phần tài liệu, cần có phần chú giải từ viết tắt và thuật ngữ kỹ thuật nếu chúng được sử dụng lần đầu ở mỗi phần. Mục lục tài liệu tham khảo phải được trích dẫn theo đúng Tuyên ngôn Vancouver 1979 về Quy định thống nhất đối với các trích dẫn trên Tạp chí Y - Sinh học.

BỐ CỤC ACTD

ACTD được bố cục thành bốn phần như sau:

Phần I. Hồ sơ hành chính

Mục A. Lời giới thiệu

Mục B. Mục lục tài liệu tổng quan của Hồ sơ Kỹ thuật chung ASEAN

Mục C. Đơn xin đăng ký, mẫu nhãn, thông tin kê đơn

Phần II. Hồ sơ chất lượng

Mục A. Mục lục tài liệu

Mục B. Tóm tắt tổng quan về chất lượng

Mục C. Nội dung số liệu

Phần III. Hồ sơ tiền lâm sàng

Mục A. Mục lục tài liệu

Mục B. Tổng quan về đánh giá tiền lâm sàng

Mục C. Tóm tắt bằng văn bảng và bảng biểu về tiền lâm sàng

Mục D. Các báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng

Phần IV. Hồ sơ lâm sàng

Mục A. Mục lục tài liệu

Mục B. Tổng quan về lâm sàng

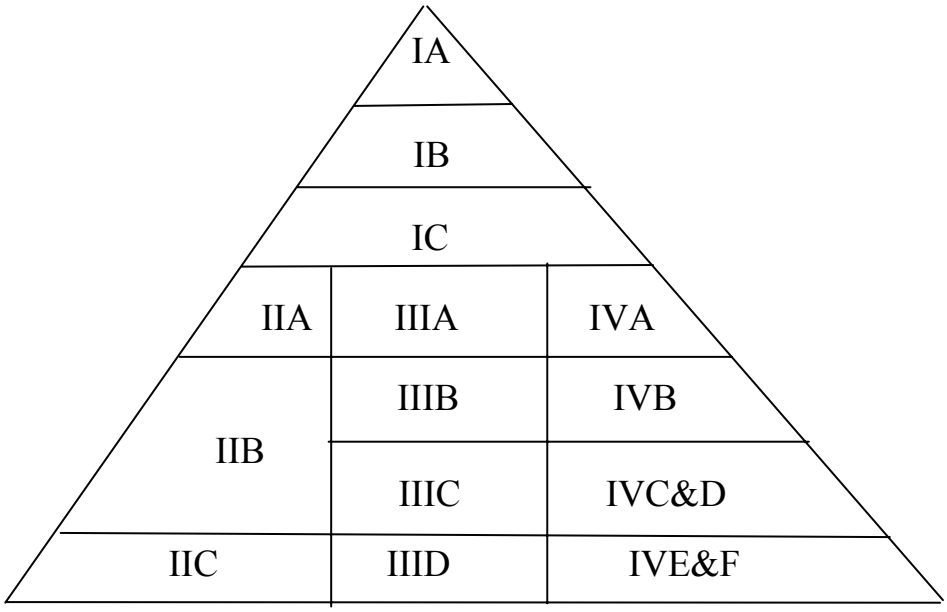
Mục C. Tóm tắt về lâm sàng

Mục D. Bảng danh mục tất cả các nghiên cứu lâm sàng

Mục E. Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng

Mục F. Danh mục các tài liệu tham khảo chủ yếu

Theo mô hình thì hồ sơ ACTD như sau:



Các báo cáo nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng có thể được miễn đối với những sản phẩm đã được cấp đăng ký lưu hành ở "các nước tham khảo" - là những nước có hệ thống thẩm định thuốc và được công nhận bởi cơ quan quản lý dược các nước ASEAN.

GIỚI THIỆU TỔNG QUAN

Phần I. Mục lục tài liệu, tài liệu hành chính và thông tin sản phẩm

Phần I đầu tiên sẽ có phần Mục lục tài liệu tổng quan của toàn bộ bộ hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD) để cung cấp về cơ bản những nội dung thông tin có trong hồ sơ. Tiếp đến phần thứ hai là Tài liệu hành chính trong đó phải có các tài liệu cụ thể chi tiết đi cùng nhau, ví dụ như đơn xin đăng ký lưu hành, mẫu nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng… Phần cuối là Thông tin sản phẩm trong đó có các thông tin cần thiết, kể cả thông tin cho kê đơn, cơ chế tác động, tác dụng phụ của sản phẩm…

Phần này cũng nên có phần giới thiệu chung về dược phẩm, bao gồm nhóm dược lý và cơ chế tác động của thuốc.

Phần II. Hồ sơ chất lượng

Phần II cần đưa ra một phần Tóm tắt chung sau đó đến các Báo cáo nghiên cứu. Tài liệu về kiểm tra chất lượng phải được trình bày càng chi tiết càng tốt.

Phần III. Hồ sơ tiền lâm sàng

Phần III cần cung cấp một Tổng quan về tiền lâm sàng, sau đó là các Tóm tắt về tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu. Tài liệu của phần này không yêu cầu đối với sản phẩm generic, sản phẩm có thay đổi nhỏ và một số sản phẩm có thay đổi lớn. Đối với các nước thành viên ASEAN, có thể không cần quy định các báo cáo nghiên cứu trong phần này đối với các sản phẩm có chứa dược chất mới (NCE), sản phẩm công nghệ sinh học và các sản phẩm có thay đổi lớn khác nếu sản phẩm gốc đã đựơc đăng ký và cấp phép lưu hành ở các nước tham khảo. Vì thế, nếu cơ quan quản lý có nhu cầu về báo cáo nghiên cứu cụ thể nào thì có thể yêu cầu nộp tài liệu đó.

Phần IV. Hồ sơ lâm sàng

Phần IV cần đưa ra được Tổng quan về lâm sàng và Tóm tắt lâm sàng. Tài liệu trong phần này không cần quy định đối với sản phẩm generic, sản phẩm có những thay đổi nhỏ và một số sản phẩm có thay đổi lớn. Đối với các nước thành viên ASEAN, có thể không cần quy định các báo cáo nghiên cứu trong phần này đối với các sản phẩm có chứa dược chất mới (NCE), sản phẩm công nghệ sinh học và các sản phẩm có thay đổi lớn khác nếu sản phẩm gốc đã đựơc đăng ký và cấp phép lưu hành ở các nước tham khảo. Vì thế, nếu cơ quan quản lý nào có nhu cầu báo cáo nghiên cứu cụ thể nào thì có thể yêu cầu nộp tài liệu đó.

HỒ SƠ KỸ THUẬT ASEAN (ACTD) TRONG ĐĂNG KÝ THUỐC DÙNG CHO NGƯỜI

PHẦN I. HỒ SƠ HÀNH CHÍNH VÀ THÔNG TIN SẢN PHẨM

(Phần này không thuộc phạm vi hòa hợp của ASEAN. Các nước có hướng dẫn riêng. Đề nghị xem hướng dẫn cụ thể tại Điều 17 Thông tư quy định việc đăng ký thuốc)

Mẫu 01/ACTD:

GIẤY CHỨNG NHẬN DƯỢC PHẨM

Giấy chứng nhận này tuân thủ theo mẫu được Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo (Hướng dẫn chung và chú giải được đính kèm theo)

Giấy chứng nhận số: _____

Nước xuất khẩu (nước chứng nhận): _____

Nước nhập khẩu (nước yêu cầu chứng nhận): _____

1. Tên và dạng bào chế của sản phẩm:

_____

1.1. Hoạt chất[2] và hàm lượng[3] cho 1 đơn vị liều lượng

_____

_____

Thành phần hàm lượng đầy đủ bao gồm cả tá dược được đính kèm theo[4]

1.2. Sản phẩm này có đựơc cấp phép để lưu hành trên thị trường và sử dụng ở nước xuất khẩu không?[5]

☐ Có ☐ Không

1.3. Thực tế sản phẩm này có mặt trên thị trường nước xuất khẩu không?

☐ Có ☐ Không

Nếu câu trả lời ở 1.2 là Có, thì tiếp tục với phần 2A, bỏ qua phần 2B

Nếu câu trả lời ở 1.2 là Không, thì bỏ qua phần 2A, tiếp tục với phần 2B[6]

2A.1 Số đăng ký của sản phẩm và ngày cấp:

_____

2A.2 Chủ sở hữu số đăng ký (tên và địa chỉ):

Tên: _____

Địa chỉ: _____

2A.3 Tư cách của chủ sở hữu số đăng ký:

☐ a ☐ b ☐ c

2A.3.1 Đối với trường hợp a và b, tên và địa chỉ cơ sở sản xuất dạng bào chế này là:

Tên: _____

Địa chỉ: _____

2A.4 Có Bản tóm tắt căn cứ xét duyệt cấp số đăng ký kèm theo không?[10]

☐ Có ☐ Không

2A.5 Nếu có kèm theo, thì thông tin sản phẩm đã được chính thức phê duyệt có đầy đủ và phù hợp với giấy phép đăng ký đã được cấp không?[11]

☐ Có ☐ Không ☐ Không cung cấp

2A.6 Cơ sở xin giấy chứng nhận (tên và địa chỉ):[12]

Tên: _____

Địa chỉ: _____

2B.1 Cơ sở xin cấp giấy chứng nhận (tên và địa chỉ):

Tên: _____

Địa chỉ: _____

2B.2 Tư cách của cơ sở xin giấy chứng nhận:[8]

a ☐ b ☐ c

2B.2.1 Đối với trường hợp b và c, tên và địa chỉ cơ sở sản xuất dạng bào chế là: [9]

Tên: _____

Địa chỉ: _____

2B.3 Tại sao không có số đăng ký lưu hành?

☐ Không có quy định ☐ Đang được xem xét

☐ Không được yêu cầu ☐ Bị từ chối

2B.4 Nhận xét:[13]

_____

3. Cơ quan cấp giấy chứng nhận có tổ chức thanh tra định kỳ đối với nhà máy sản xuất dạng bào chế này không?[14]

☐ Có ☐ Không ☐ Không quy định

Nếu là Không hoặc Không quy định, thì tiếp tục với câu hỏi 4.

3.1. Định kỳ kiểm tra thường kỳ (năm): _____

3.2. Việc sản xuất dạng bào chế này đã được kiểm tra chưa?

☐ Đã kiểm tra ☐ Chưa kiểm tra

3.3. Cơ sở vật chất và vận hành của nhà máy có đạt tiêu chuẩn GMP theo khuyến cáo của WHO không?[15]

☐ Có ☐ Không ☐ Không quy định

4. Những thông tin mà cơ sở xin giấy chứng nhận nộp có thỏa mãn cơ quan cấp chứng nhận về mọi khía cạnh trong sản xuất sản phẩm này không?[16]

Nếu Không, giải thích tại sao: _____

Địa chỉ của cơ quan cấp chứng nhận:

_____

Số điện thoại _____

Tên, chức danh người được ủy quyền ký giấy chứng nhận:

Chữ ký của người được ủy quyền ký giấy chứng nhận:

_____

_____

Ngày tháng và đóng dấu:

Chú giải:

1. Giấy chứng nhận này được làm theo mẫu do WHO khuyến cáo, cấu thành nên tình trạng pháp lý của một dược phẩm và của người xin cấp giấy chứng nhận tại nước xuất khẩu. Nó được cấp cho từng sản phẩm riêng lẻ vì thiết kế sản xuất và thông tin được phê duyệt cho các dạng bào chế và hàm lượng khác nhau có thể có sự khác biệt.

2. Sử dụng tên chung quốc tế (INN), hoặc tên chung quốc gia bất cứ khi nào có thể.

3. Công thức (thành phần đầy đủ) của dạng bào chế phải được nêu trên giấy chứng nhận hoặc trong phần phụ lục đính kèm.

4. Yêu cầu nêu đầy đủ về thành phần, hàm lượng dược chất và tá dược.

5. Đính kèm chi tiết bất kỳ điều kiện hạn chế nào áp dụng cho việc bán, phân phối hoặc sử dụng sản phẩm này theo đúng như đã nêu trong giấy phép sản phẩm (giấy phép đăng ký), nếu có.

6. Muc 2A và 2B miễn trừ lẫn nhau.

7. Nếu có, nêu rõ việc giấy phép có kèm theo điều kiện không hoặc sản phẩm vẫn chưa được phê duyệt đăng ký lưu hành.

8. Nêu rõ xem người chịu trách nhiệm đưa sản phẩm ra thị trường có:

a) Sản xuất dạng bào chế đó

b) đóng gói và/hoặc dán nhãn một dạng bào chế do một hãng độc lập sản xuất.

9. Thông tin này chỉ có thể được cung cấp nếu được sự đồng ý của chủ sở hữu giấy phép đăng ký sản phẩm hoặc người xin chứng nhận trong trường hợp sản phẩm chưa đăng ký. Nếu phần này không được điền đầy đủ là dấu hiệu cho thấy bên có liên quan không đồng ý đưa thông tin đó vào.

Cần lưu ý là thông tin liên quan đến địa điểm sản xuất là một phần của giấy phép đăng ký sản phẩm. Nếu địa điểm sản xuất thay đổi thì giấy phép đăng ký cũng phải được cập nhật theo nếu không thì sẽ không còn giá trị.

10. Là tài liệu mà cơ quan quản lý quốc gia nào đó chuẩn bị trong đó tóm tắt căn cứ chuyên môn kỹ thuật để cấp giấy phép đăng ký sản phẩm.

11. Là thông tin sản phẩm đã được cơ quan quản lý quốc gia có thẩm quyền phê duyệt, ví dụ như bản Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC).

12. Trong trường hợp này, cần phải được chủ sở hữu cấp giấy phép đăng ký sản phẩm cho phép. Người xin giấy chứng nhận phải nộp giấy cho phép như vậy cho cơ quan quản lý.

13. Xin nêu lý do mà người xin chứng nhận đưa ra để không đề nghị đăng ký sản phẩm:

a) Sản phẩm đã được phát triển riêng cho việc điều trị những bệnh - đặc biệt là các bệnh nhiệt đới - không có trong mô hình bệnh tật của nước xuất khẩu;

b) Sản phẩm đã được thay đổi công thức nhằm cải thiện độ ổn định của nó trong điều kiện nhiệt đới;

c) Sản phẩm đã được thay đổi công thức để loại bỏ các tá dược không được phép sử dụng trong dược phẩm ở nước nhập khẩu;

d) Sản phẩm đã được thay đổi công thức để đạt một giới hạn liều lượng tối đa khác của hoạt chất;

e) Nêu bất kỳ nguyên nhân nào khác.

14. Không quy định ở đây nghĩa là việc sản xuất được thực hiện ở một nước khác cấp giấy chứng nhận sản phẩm và việc thanh tra do nước sản xuất đảm bảo.

15. Quy định về thực hành tốt trong sản xuất và kiểm tra chất lượng thuốc đề cập đến trong giấy chứng nhận này là các quy định nêu trong báo cáo lần thứ 32 của Ủy ban chuyên gia về Tiêu chuẩn Dược phẩm (Số báo kỹ thuật WHO 823, 1992, Phụ lục 1). Những khuyến cáo áp dụng chuyên việt cho sinh phẩm đã được xây dựng với Ủy ban chuyên gia về Tiêu chuẩn hóa sinh phẩm (số báo cáo kỹ thuật WHO 822, 1992, Phụ lục 1).

16. Phần này sẽ được hoàn thành khi chủ sở hữu giấy phép đăng ký sản phẩm hoặc người xin giấy chứng nhận rơi vào trường hợp (b) hoặc (c) mô tả ở mục 8 trên đây. Vấn đề đặc biệt quan trọng là khi có một bên gia công nước ngoài tham gia vào quá trình sản xuất ra sản phẩm đó. Trong những trường hợp đó, người xin chứng nhận phải nộp cho cơ quan cấp chứng nhận những thông tin về bên gia công chịu trách nhiệm cho từng công đoạn sản xuất của dạng thành phẩm cuối, và phạm vi cũng như tính chất của bất kỳ biện pháp kiểm tra nào đã thực hiện đối với mỗi bên gia công.

MẪU 02/ACTD

TÓM TẮT ĐẶC TÍNH SẢN PHẨM

1. Tên thuốc

1.1. Tên sản phẩm

1.2. Hàm lượng

1.3. Dạng bào chế

2. Định tính và định lượng

2.1. Công bố về định tính

Cần phải nêu tên hoạt chất bằng tên chung quốc tế (INN), đi kèm với dạng muối hoặc hydrat, nếu có

2.2. Công bố về định lượng

Phải trình bày lượng hoạt chất trên một đơn vị liều lượng (đối với những sản phẩm xịt phân liều, tính trên một lần xịt), trên một đơn vị thể tích hoặc đơn vị khối lượng

3. Dạng sản phẩm:

Mô tả hình thức sản phẩm theo quan sát bằng mắt thường (màu sắc, dấu hiệu, vv) ví dụ: "viên nén màu trắng, tròn, lồi, cạnh xiên có dập số 100 ở một mặt.

4. Các đặc tính lâm sàng

4.1. Chỉ định điều trị

4.2. Liều lượng và cách dùng

4.3. Chống chỉ định

4.4. Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

4.6. Trường hợp có thai và cho con bú

4.7. Tác dụng đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc

4.8. Tác dụng không mong muốn

4.9. Quá liều

5. Các đặc tính dược lý

5.1. Đặc tính dược lực học

5.2. Đặc tính dược động học

5.3. Số liệu an toàn tiền lâm sàng

6. Các đặc tính dược học

6.1. Danh mục tá dược

6.2. Tương kỵ

6.3. Tuổi thọ

Tuổi thọ của thuốc trong bao gói thương phẩm. Tuổi thọ sau khi pha loãng hoặc pha để sử dụng theo hướng dẫn. Tuổi thọ sau khi mở bao bì lần đầu.

6.4. Cảnh báo đặc biệt về bảo quản

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

7. Chủ sở hữu số đăng ký lưu hành sản phẩm

8. Số đăng ký lưu hành sản phẩm

9. Ngày cấp số đăng ký lưu hành lần đầu/gia hạn đăng ký

10. Ngày xem xét lại bản tóm tắt đặc tính sản phẩm.

HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG CỦA ASEAN (ACTD) SỬ DỤNG CHO ĐĂNG KÝ DƯỢC PHẨM DÙNG CHO NGƯỜI

PHẦN II. CHẤT LƯỢNG
MỤC LỤC HỒ SƠ

Phạm vi áp dụng của hướng dẫn

Chương A. Mục lục

Chương B. Tóm tắt tổng thể về chất lượng

Chương C. Phần nội dung chính

1. Dược chất
2. Thành phẩm

Chương D. Tài liệu tham khảo chủ yếu

MỘT SỐ TỪ VIẾT TẮT TRONG TÀI LIỆU

NCE	:	Chất hóa học mới (dược chất mới)
BIOTECH	:	Sản phẩm công nghệ sinh học
MaV	:	Thay đổi lớn
MiV	:	Thay đổi nhỏ
G	:	Thuốc Generic

PHẠM VI ÁP DỤNG CỦA HƯỚNG DẪN

Tài liệu này nhằm đưa ra một hướng dẫn về một mẫu hồ sơ đăng ký dược phẩm theo các yêu cầu kỹ thuật chung của ASEAN (ACTR). Mẫu này dùng cho các dược chất mới (NCE), sản phẩm công nghệ sinh học (Biotech), thay đổi lớn (MaV), thay đổi nhỏ (MiV) và sản phẩm generic (G). Để xác định tính khả thi của mẫu này đối với một loại sản phẩm cụ thể, cơ sở đăng ký cần tham khảo ý kiến của các cơ quan quản lý thuốc quốc gia có liên quan. Phần "Nội dung chính" của hướng dẫn này chỉ đơn thuần cho biết các thông tin về sản phẩm phải đặt ở đâu. Hướng dẫn này không đề cập đến loại hình cũng như phạm vi của số liệu hỗ trợ, mà chúng tùy thuộc vào hướng dẫn quốc gia cũng như các tài liệu tham khảo quốc tế chủ yếu (dược điển).

Đối với NCE và Biotech, xin tham khảo thêm các hướng dẫn của ICH có liên quan.

CHƯƠNG A. MỤC LỤC

Cần có một mục lục nội dung của hồ sơ xin đăng ký.

CHƯƠNG B. TÓM TẮT TỔNG THỂ VỀ CHẤT LƯỢNG

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
S	**Dược chất**						
S 1	Thông tin chung						
	1.1 Danh pháp	- Thông tin từ S 1	v	v	v*		v
	1.2 Cấu trúc	- Công thức cấu trúc, bao gồm cả hóa học lập thể tuyệt đối và tương đối, công thức phân tử và khối lượng phân tử tương đối	v				v
		- Chuỗi axit amin chỉ rõ vị trí các nhóm glycosyl hóa hoặc các biến đổi hậu dịch mã khác và khối lượng phân tử tương đối		v			

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
	1.3 Đặc tính chung	- Đặc tính lý hóa và các đặc tính có liên quan khác kể cả hoạt tính sinh học đối với sản phẩm công nghệ sinh học	v	v	v*		v
S 2	Sản xuất						
	2.1 Nhà sản xuất	- Tên và địa chỉ của nhà sản xuất	v	v			v
	2.2 Mô tả quá trình sản xuất và kiểm soát quy trình	- Mô tả quy trình sản xuất dược chất và kiểm soát quy trình thể hiện cam kết của cơ sở đăng ký trong việc sản xuất ra các dược chất đó	v	v			
		- Thông tin về quy trình sản xuất mà đặc trưng là xuất phát từ một (một số) lọ ngân hàng tế bào, bao gồm mẫu cấy tế bào, thu hoạch, tinh chế, phản ứng biến đổi tế bào, các điều kiện đóng gói, bảo quản và vận chuyển		v			
	2.3 Kiểm soát nguyên liệu	- Nguyên liệu ban đầu, dung môi, thuốc thử, chất xúc tác và các nguyên liệu khác dùng sản xuất dược chất, cần nêu rõ mỗi nguyên liệu đó được dùng vào thời điểm nào trong quá trình sản xuất. Các phép thử và tiêu chuẩn chấp nhận của các nguyên liệu này	v	v			
		- Kiểm soát nguồn gốc và nguyên liệu ban đầu có nguồn gốc sinh học		v			
		- Nguồn gốc, lịch sử và sự hình thành dòng tế bào sản xuất		v			

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
		- Hệ thống ngân hàng tế bào, mô tả đặc điểm và phương pháp kiểm nghiệm		v			
		- Đánh giá an toàn về virút		v			
	2.4 Kiểm soát các bước quan trọng và sản phẩm trung gian	- Các bước quan trọng: các phép thử và chỉ tiêu chấp nhận, có thuyết minh các dữ liệu thực nghiệm thu được từ việc đánh giá các bước quan trọng của quá trình sản xuất để chắc chắn rằng quy trình này đã được kiểm soát	v	v			
		- Sản phẩm trung gian: tiêu chuẩn chất lượng và quy trình phân tích, nếu có, đối với các sản phẩm trung gian được phân lập trong quá trình sản xuất	v	v			
		- Số liệu về độ ổn định làm căn cứ đưa ra các điều kiện bảo quản		v			
	2.5 Đánh giá và/hoặc Thẩm định quy trình	Các nghiên cứu đánh giá và/hoặc thẩm định đối với quy trình chế biến vô trùng và tiệt trùng	v	v			
	2.6 Phát triển quy trình sản xuất	- Mô tả và bàn luận về những thay đổi quan trọng đối với quy trình sản xuất và/hoặc cơ sở sản xuất dược chất dùng trong sản xuất các lô sản phẩm để nghiên cứu tiền lâm sàng, lâm sàng, lô thí nghiệm và, cả lô sản xuất thực tế nếu có	v				
		- Lịch sử phát triển của quy trình sản xuất như mô tả ở S 2.2		v			

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
S 3	Đặc tính						
	3.1 Giải thích cấu trúc và/hoặc các đặc tính khác	- Xác nhận cấu trúc dựa trên cơ sở quá trình tổng hợp và các phân tính phổ	v				
		Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương từ nhà sản xuất					v
		- Chi tiết về cấu trúc sơ cấp, thứ cấp hoặc cao hơn và thông tin về hoạt tính sinh học, độ tinh khiết và đặc tính hóa học miễn dịch (nếu có liên quan)		v			
	3.2 Tạp chất	- Tóm tắt về các tạp chất đã được theo dõi hoặc thử nghiệm trong và sau khi sản xuất dược chất	v	v			
		Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất					v
S 4	Kiểm tra dược chất						
	4.1 Tiêu chuẩn chất lượng	- Chi tiết về tiêu chuẩn chất lượng, các phép thử và chỉ tiêu chấp nhận	v	v			
		- Tiêu chuẩn dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất					v
		- Chỉ rõ nguồn gốc, kể cả loài động vật thích hợp, chủng vi sinh vật, …		v			
	4.2 Quy trình phân tích	- Quy trình phân tích được dùng để thử dược chất	v	v			

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
		Quy định trong dược điển và thông tin tương đương từ nhà sản xuất					v
	4.3 Thẩm định quy trình phân tích	- Thông tin về thẩm định phép phân tích, bao gồm các dữ liệu thực nghiệm về quy trình phân tích được dùng để thử dược chất	v	v			
		Các phương pháp không có trong dược điển					v
	4.4 Phân tích lô	Mô tả lô và kết quả phân tích để thiết lập tiêu chuẩn chất lượng	v	v			
	4.5 Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng	Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng của dược chất	v	v			
S 5	Chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu	- Thông tin về chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu được dùng để thử dược chất	v	v			
		- Chất chuẩn đối chiếu theo dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất			v*		v
S 6	Hệ thống bao bì đóng gói	Mô tả hệ thống bao bì đóng gói	v	v			
S 7	Độ ổn định	- Báo cáo độ ổn định	v	v			
		- Tài liệu khoa học			v*		v

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
P	**Thành phẩm thuốc**						
P 1	Mô tả và thành phần	- Mô tả Dạng bào chế và đặc tính, Dung môi để pha chế đi kèm theo sản phẩm, Loại bao bì đóng gói của dạng bào chế và dung môi kèm theo, nếu có	v	v	v*	v*	v
		- Thành phần: Tên, lượng công bố bằng khối lượng hay thể tích, chức năng và tham khảo tiêu chuẩn chất lượng	v	v	v*	v*	v
P 2	Phát triển dược học						
	2.1 Thông tin về những nghiên cứu phát triển	- Dữ liệu về các nghiên cứu phát triển được tiến hành để xác định rằng dạng bào chế, công thức, quy trình sản xuất, hệ thống bao bì đóng gói, các thuộc tính về vi sinh vật và hướng dẫn sử dụng phù hợp với mục đích ghi trong hồ sơ đăng ký	v	v			
	2.2 Thành phần của thành phẩm thuốc	- Hoạt chất • Chứng minh tính tương hợp của hoạt chất với tá dược được ghi ở mục P 1 • Trong trường hợp thuốc đa thành phần, cần chứng minh tính tương hợp giữa các hoạt chất với nhau	v	v			
		• Tài liệu khoa học			v*		v

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
		- Tá dược Chứng minh việc lựa chọn tá dược ghi ở mục P 1 là những tá dược có ảnh hưởng đến tác dụng của thành phẩm thuốc	v	v			
	2.3 Thành phẩm	- Phát triển công thức bào chế Mô tả tóm tắt, ngắn gọn về sự phát triển thành phẩm (có tính đến đường dùng và cách sử dụng dự kiến đối với NCE và Biotech)	v	v			v
		- Lượng đóng dư Thuyết minh về bất kỳ lượng đóng dư trong công thức ghi ở mục P1	v	v			v
		- Đặc tính hóa lý và sinh học Các thông số có liên quan đến khả năng tác dụng của thành phẩm thuốc như pH, độ hòa tan	v	v			v
	2.4 Phát triển quy trình sản xuất	- Lựa chọn và tối ưu hóa quy trình sản xuất	v	v			
		- Sự khác nhau giữa những quy trình dùng để sản xuất những lô thuốc lâm sàng thiết yếu với quy trình mô tả ở mục P 3.2 nếu có	v	v			
	2.5 Hệ thống bao bì đóng gói	Sự thích hợp của hệ thống bao bì đóng gói dùng trong bảo quản, vận chuyển (đường biển) và sử dụng thành phẩm	v	v			v

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
	2.6 Thuộc tính vi sinh vật	Nêu thuộc tính vi sinh vật của dạng bào chế	v	v	v*		v
	2.7 Tính tương hợp	Tính tương hợp của thành phẩm thuốc với dung môi pha loãng hoặc dụng cụ để phân liều	v	v	v*		
		Tài liệu khoa học					v
P 3	Sản xuất						
	3.1 Công thức lô	Tên và hàm lượng của tất cả các thành phần	v	v	v*		v
	3.2 Quy trình sản xuất và kiểm soát quy trình	Mô tả quy trình sản xuất và kiểm soát quy trình	v	v	v*	v*	v
	3.3 Kiểm soát các bước quan trọng và các sản phẩm trung gian	Các phép thử và chỉ tiêu chấp nhận	v	v			v
	3.4 Thẩm định và/hoặc đánh giá quy trình	Mô tả, dẫn chứng bằng tư liệu và kết quả của các nghiên cứu thẩm định và/hoặc đánh giá đối với những bước quan trọng hoặc các phép định lượng quan trọng sử dụng trong quy trình sản xuất	v	v			v
P 4	Kiểm tra tá dược						
	4.1 Tiêu chuẩn chất lượng	- Tiêu chuẩn chất lượng của tá dược	v	v			
		Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất			v*		v

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
	4.2 Quy trình phân tích	- Quy trình phân tích dùng để thử các tá dược khi thích hợp	v	v			
		- Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất			v*	v*	v
	4.3 Tá dược có nguồn gốc từ người và động vật	- Thông tin về nguồn gốc và/hoặc các chất ngẫu nhiên. - Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất	v	v	v*	v*	v
	4.4 Tá dược mới	- Đối với những tá dược được sử dụng lần đầu trong một thành phẩm hoặc đường dùng mới, cung cấp đầy đủ chi tiết về sản xuất, đặc tính và biện pháp kiểm tra, có tham khảo chéo những dữ liệu an toàn hỗ trợ (tiền lâm sàng hoặc lâm sàng)	v	v			
P 5	Kiểm tra thành phẩm						
	5.1 Tiêu chuẩn chất lượng	- Tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm	v	v	v*	v*	v
	5.2 Quy trình phân tích	- Quy trình phân tích dùng để kiểm nghiệm thành phẩm	v	v	v*	v*	v
	5.3 Thẩm định quy trình phân tích	- Thông tin bao gồm dữ liệu thực nghiệm đối với quy trình phân tích dùng để kiểm nghiệm thành phẩm	v	v			

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
		Phương pháp không có trong dược điển	v	v	v*	v*	v
		Xác minh khả năng áp dụng được của phương pháp có trong dược điển			v*	v*	v
	5.4 Phân tích lô	- Mô tả việc thử nghiệm và kết quả thử của tất cả các lô liên quan	v	v			
	5.5 Đặc tính của tạp chất	- Thông tin về đặc tính của tạp chất	v	v			
		Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất			v*		v
	5.6 Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng	- Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng dự kiến của thành phẩm	v	v			
		Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất			v*		v
P 6	Chất chuẩn hoặc chất đối chiếu	- Thông tin về chất chuẩn hoặc chất đối chiếu được dùng để kiểm nghiệm thành phẩm	v	v			
		Quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất			v*		v
P 7	Hệ thống bao bì đóng gói	- Tiêu chuẩn chất lượng và phương pháp kiểm tra bao bì sơ cấp và thứ cấp, loại bao bì và kích thước bao bì, chi tiết phụ liệu (ví dụ: chất làm khô, vv)	v	v	v*	v*	v

Số TT	CÁC THÔNG SỐ	NỘI DUNG CỦA CÁC THÔNG SỐ	YÊU CẦU				
			NCE	Biotech	MaV	MiV	G
P 8	Độ ổn định	Báo cáo độ ổn định: dữ liệu chứng minh rằng sản phẩm ổn định trong suốt tuổi thọ dự kiến. Cam kết về việc theo dõi độ ổn định sau khi được phép lưu hành	v	v	v*		v
P 9	Khả năng thay thế lẫn nhau của sản phẩm	- In Vitro Nghiên cứu độ hòa tan so sánh như yêu cầu			v*		v
		- In Vivo Nghiên cứu tương đương sinh học như yêu cầu			v*		v

* : Nếu yêu cầu

NCE : Chất hóa học mới (dược chất mới)

BIOTECH: Sản phẩm công nghệ sinh học.

MaV : Thay đổi lớn

MiV : Thay đổi nhỏ

G : Thuốc generic

CHƯƠNG C. NỘI DUNG CHÍNH

S DƯỢC CHẤT

S 1 Thông tin chung

S 1.1 Danh pháp

- Tên chung quốc tế (INN)
- Tên rút gọn, nếu có
- Số đăng ký tra cứu trích dẫn hóa học (CAS)
- Mã phòng thí nghiệm (nếu có quy định)
- Tên hóa học

S 1.2 Công thức cấu tạo

NCE

Phải có cấu trúc kể cả hóa lập thể tương đối và tuyệt đối, công thức phân tử và khối lượng phân tử tương đối

Biotech

Phải có sơ đồ chuỗi acid amin chỉ rõ vị trí các nhóm glycosyl hóa hoặc các biến đổi hậu dịch mã khác và khối lượng phân tử tương đối, nếu thích hợp.

Generic

Quy định trong dược điển hoặc những thông tin tương đương của nhà sản xuất.

S 1.3 Đặc tính chung

Cần phải có một danh mục liệt kê các đặc tính hóa lý và các đặc tính có liên quan khác của dược chất, kể cả hoạt tính sinh học đối với các sản phẩm công nghệ sinh học (Biotech).

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q6A; Biotech: Q6B.

S 2 Sản xuất

S2.1 Nhà sản xuất

Tên và địa chỉ đầy đủ, kể cả tên thành phố và nước của cơ sở sản xuất hoạt chất.

S 2.2 Mô tả quy trình sản xuất và kiểm soát quy trình

Mô tả quy trình sản xuất dược chất để thể hiện cam kết của cơ sở đăng ký trong việc sản xuất ra các dược chất đó. Cần cung cấp những thông tin sau để mô tả một cách đầy đủ quy trình sản xuất và các biện pháp kiểm soát quy trình:

NCE:

• Cần cung cấp sơ đồ miêu tả theo trình tự quy trình tổng hợp, gồm có công thức phân tử, khối lượng và sản lượng, cấu trúc hóa học của nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, thuốc thử và dược chất phản ánh hóa lập thể, xác định điều kiện thao tác và dung môi.

• Mô tả quy trình sản xuất, nêu rõ lượng nguyên liệu, dung môi, chất xúc tác, phản ánh quy mô của lô đại diện, và nêu các biện pháp kiểm soát quy trình, trang thiết bị và điều kiện thao tác, ví dụ như nhiệt độ, áp suất, độ pH, thời gian, vv…

• Quy trình dùng thay thế phải được giải thích và mô tả ở mức độ chi tiết như quy trình gốc. Phải xác định và thuyết minh các bước chế biến tái lặp.

Biotech

• Những thông tin về quy trình sản xuất, mà đặc trưng là xuất phát từ một (một số) lọ ngân hàng tế bào, bao gồm mẫu cấy tế bào, thu hoạch, tinh chế, phản ứng biến đổi tế bào, điều kiện đóng gói, bảo quản và vận chuyển.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: Q5A, Q5B và Q6B.

S 2.3 Kiểm soát nguyên liệu

Những nguyên liệu dùng trong sản xuất dược chất (ví dụ nguyên liệu thô, nguyên liệu ban đầu, dung môi, thuốc thử, chất xúc tác) cần được liệt kê, trong đó cần nêu rõ mỗi nguyên liệu đó được dùng vào thời điểm nào trong quá trình sản xuất. Cần cung cấp các thông tin về chất lượng và việc kiểm soát chất lượng của các nguyên vật này. Nếu cần, phải có thông tin chứng minh là những nguyên liệu (bao gồm các nguyên liệu có nguồn gốc sinh học, ví dụ như các thành phần môi trường, các kháng thể đơn dòng, enzyme) đạt tiêu chuẩn phù hợp với mục đích sử dụng của chúng (kể cả việc loại trừ hoặc kiểm soát các yếu tố ngoại lai). Đối với các nguyên liệu có nguồn gốc sinh học, thì còn phải có cả những thông tin về nguồn gốc, việc sản xuất và định tính của chúng.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q6A; Biotech: Q6B

Biotech:

• Kiểm soát nguồn gốc và nguyên liệu ban đầu có nguồn gốc sinh học

Cần có các tóm tắt những thông tin an toàn về virut đối với các nguyên vật liệu có nguồn gốc sinh học.

• Nguồn gốc, lịch sử và sự hình thành dòng tế bào sản xuất

Cần cung cấp những thông tin về nguồn gốc của dòng tế bào sản xuất và phân tích cơ cấu biểu hiện được dùng để biến đổi tế bào về mặt di truyền, và được đưa vào dòng tế bào ban đầu dùng để phát triển thành Ngân hàng Tế bào Mẹ, như quy định trong các phần Q5B và Q5D của hướng dẫn ICH.

• Hệ thống ngân hàng tế bào, mô tả đặc điểm và phương pháp kiểm nghiệm

Cần cung cấp các thông tin về hệ ngân hàng tế bào; các hoạt động kiểm tra chất lượng và độ ổn định dòng tế bào trong quá trình sản xuất và bảo quản (bao gồm cả các quy trình tạo ra Ngân hàng Tế Bào Mẹ và Ngân hàng Tế Bào Sản Xuất) như quy định trong các phần Q5B và Q5D của hướng dẫn ICH.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q5A, Q5B, Q5C và Q5D

S 2.4 Kiểm soát các bước quan trọng và sản phẩm trung gian

Các bước quan trọng: Các phép thử và chỉ tiêu chấp nhận cùng với thuyết minh nêu rõ các dữ liệu thực nghiệm đã được thực hiện ở các bước quan trọng trong quá trình sản xuất, để chắc chắn rằng quy trình này đã được kiểm soát.

Sản phẩm trung gian: Nêu rõ tiêu chuẩn chất lượng và quy trình phân tích, nếu có, đối với sản phẩm trung gian được phân lập trong quá trình sản xuất.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q6A, Q6B

Ngoài ra đối với Biotech: cung cấp số liệu về độ ổn định làm căn cứ đưa ra các điều kiện bảo quản.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q5C

S 2.5 Đánh giá và/hoặc thẩm định quy trình

Nêu các nghiên cứu đánh giá hoặc thẩm định quy trình đối với quy trình chế biến vô trùng hoặc tiệt trùng.

Biotech:

Cần có đủ thông tin về các nghiên cứu đánh giá và thẩm định nhằm chứng minh rằng quy trình sản xuất (kể cả các bước chế biến lặp lại) là phù hợp cho mục đích sử dụng dự kiến và chứng minh cho việc lựa chọn các biện pháp kiểm soát quy trình quan trọng (các thông số vận hành và kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất) và các giới hạn của chúng cho các bước sản xuất quan trọng (ví dụ nuôi cấy tế bào, thu hoạch, tinh chế và biến đổi).

Những thông tin này phải bao gồm một bản mô tả kế hoạch tiến hành nghiên cứu và kết quả, phân tích và kết luận của các nghiên cứu đã thực hiện. Việc thẩm định các phương pháp định lượng và phân tích tương ứng phải có tham chiếu chéo hoặc cung cấp dưới dạng thuyết minh cho việc lựa chọn các biện pháp kiểm soát quy trình quan trọng và các giới hạn.

Đối với các bước sản xuất nhằm loại bỏ hoặc bất hoạt các tác nhân gây nhiễm là virut, cần cung cấp thông tin về các nghiên cứu đánh giá quy trình.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q5A, Q5D và Q6B

S 2.6 Phát triển quy trình sản xuất

NCE

Mô tả và bàn luận về những thay đổi quan trọng đối với quy trình sản xuất hoặc cơ sở sản xuất dược chất dùng trong việc sản xuất các sản phẩm để nghiên cứu tiền lâm sàng, lâm sàng, lô thử nghiệm, và cả lô sản xuất thực tế nếu có.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q3A

Biotech

Cần cung cấp lịch sử phát triển của quy trình sản xuất như mô tả ở S 2.2. Mô tả những thay đổi trong việc sản xuất các lô dược chất dùng cho các nghiên cứu để hoàn thiện hồ sơ đăng ký lưu hành (ví dụ các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng), bao gồm những thay đổi về quy trình và thiết bị quan trọng. Cần giải thích lý do thay đổi. Các thông tin liên quan đến lô dược chất được sản xuất trong quá trình nghiên cứu phát triển, ví dụ số lô, quy mô sản xuất và việc sử dụng (ví dụ nghiên cứu độ ổn định, nguyên liệu tham khảo trong nghiên cứu tiền lâm sàng) liên quan đến sự thay đổi đó.

Ý nghĩa của thay đổi cần phải được kiểm tra bằng cách đánh giá khả năng ảnh hưởng đối với chất lượng dược chất (và/hoặc sản phẩm trung gian, nếu có). Đối với những thay đổi về sản xuất được coi là quan trọng, thì cần phải có số liệu từ các thí nghiệm phân tích so sánh trên dược chất có liên quan. Cần phải có phần bàn luận về số liệu, trong đó có cả các thuyết minh về việc lựa chọn phép thử và đánh giá kết quả.

Phép thử dùng để đánh giá ảnh hưởng của những thay đổi trong sản xuất đối với dược chất và thành phẩm thuốc tương ứng cũng có thể bao gồm cả các nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng có trong các phần hồ sơ được nộp khác.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q6B.

S 3 Đặc tính

S 3.1 Giải thích cấu trúc và các đặc tính khác

NCE

Xác định cấu trúc dựa trên cơ sở quá trình tổng hợp và các phân tích phổ. Cũng cần đến thông tin về khả năng của hiện tượng đồng phân, việc xác định hóa lập thể hoặc khả năng hình thành hiện tượng đa hình.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q6A

Biotech

Các chi tiết về cấu trúc sơ cấp, thứ cấp hoặc cao hơn và thông tin về hoạt tính sinh học, độ tinh khiết và đặc tính hóa miễn dịch (nếu có liên quan).

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q6B

MaV, MiV, G

Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương của nhà sản xuất.

S 3.2 Tạp chất

Phải cung cấp thông tin về các tạp chất

Phải tham khảo hướng dẫn ICH: Q3A, Q3C, Q5C, Q6A, Q6B

Generic

Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương của nhà sản xuất.

S 4 Kiểm tra dược chất*:*

Tiêu chuẩn chất lượng và việc thuyết minh các tiêu chuẩn.

Tóm tắt phương pháp phân tích và thẩm định phương pháp phân tích.

S 4.1 Tiêu chuẩn chất lượng

Phải cung cấp chi tiết tiêu chuẩn chất lượng, các phép thử và các chỉ tiêu chấp nhận của dược chất.

Tham khảo hướng dẫn ICH, NCE: Q6A

Biotech

Nêu nguồn gốc, kể cả loài động vật phù hợp, chủng vi sinh vật

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q6B

MaV, MiV, G

Nêu tiêu chuẩn dược điển là được. Phải chỉ rõ dược chất có được mua dựa trên tiêu chuẩn chất lượng kèm theo phiếu kiểm nghiệm hoặc đã được kiểm nghiệm bởi cơ sở đăng ký hay không.

S 4.2 Quy trình phân tích

Quy trình phân tích được dùng để thử dược chất phải có đầy đủ chi tiết để có thể tiến hành thử lại tại các phòng thí nghiệm khác.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q2A; Biotech: Q6B.

MaV, MiV, G

Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương của nhà sản xuất.

S 4.3 Thẩm định quy trình phân tích

Phải có thông tin về thẩm định phép phân tích, bao gồm các dữ liệu thực nghiệm về quy trình phân tích được dùng để thử dược chất. Những điểm đặc trưng cần đánh giá là tính chọn lọc, độ chính xác (độ lặp lại, độ chính xác trung gian, độ tái lặp), độ đúng, tính tuyến tính, khoảng xác định, giới hạn định lượng, giới hạn phát hiện, độ thô và tính tương thích của hệ thống.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE, Q2A, Q2B; Biotech: Q6B.

MaV, MiV, G

Chỉ yêu cầu đối với phương pháp phân tích không có trong dược điển.

Tham khảo hướng dẫn của ASEAN về thẩm định quy trình phân tích.

S 4.4 Phân tích lô

Phải có sự mô tả lô, và các kết quả phân tích lô.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q3A, Q3C, Q6A; Biotech: Q6B

S 4.5 Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng

Phải có sự thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng của dược chất.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q6A; Biotech: Q6B.

S 5 Chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu

Phải cung cấp thông tin về chất lượng của các chất chuẩn hoặc nguyên liệu đối chiếu được dùng cho việc thử dược chất.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: NCE: Q6A; Biotech: Q6B

MaV, MiV, G

Quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương của nhà sản xuất.

S 6 Hệ thống bao bì đóng gói:

NCE và Biotech:

Phải có mô tả hệ thống bao bì đóng gói bao gồm cả đặc điểm vật liệu chế tạo từng loại bao bì sơ cấp và tiêu chuẩn kỹ thuật của mỗi loại. Các tiêu chuẩn kỹ thuật phải có mô tả và định dạng (và những kích thước cơ bản thì nên thể hiện bằng hình vẽ khi có thể). Phải nêu các phương pháp không có trong dược điển (cùng kết quả thẩm định) nếu có thể.

Đối với bao bì thứ cấp không có chức năng bảo vệ (ví dụ những bao bì không có chức năng bảo vệ bổ trợ hoặc không giữ vai trò gì trong vận chuyển phân phối sản phẩm) thì chỉ cần miêu tả tóm tắt. Nếu bao bì thứ cấp có chức năng bảo vệ thì cần bổ sung thêm thông tin.

Nên bàn luận về tính phù hợp, ví dụ việc lựa chọn chất liệu, đối với việc bảo vệ khỏi ảnh hưởng của ẩm và ánh sáng, đến tính tương hợp của các chất liệu chế tạo với dược chất, kể cả tính hấp phụ của bao bì, tính thấm và/hoặc độ an toàn của vật liệu chế tạo.

S 7 Độ ổn định

Tóm tắt độ ổn định và kết luận

Phải tóm tắt các loại nghiên cứu đã tiến hành, các đề cương đã sử dụng và các kết quả nghiên cứu. Phần tóm tắt phải bao gồm cả kết quả nghiên cứu, ví dụ nghiên cứu ở điều kiện thúc đẩy sự phân hủy và các điều kiện khắc nghiệt, cũng

như các kết luận liên quan đến điều kiện bảo quản và ngày kiểm tra lại hoặc tuổi thọ, nếu thích hợp.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q1A (R2), Q1B, Q5C

Đề cương và cam kết nghiên cứu độ ổn định sau khi được phép lưu hành

Cần có đề cương nghiên cứu độ ổn định sau khi được phép lưu hành và bản cam kết về độ ổn định.

Tham khảo hướng dẫn ICH: Q1A (R2), Q5C

Dữ liệu độ ổn định

Các kết quả nghiên cứu độ ổn định (như nghiên cứu ở điều kiện thúc đẩy sự phân hủy và các điều kiện khắc nghiệt) phải được trình bày dưới dạng thích hợp như bảng biểu, đồ thị hoặc bài tường thuật. Phải có cả thông tin về các quy trình phân tích được dùng để có được các số liệu đó và việc thẩm định các quy trình này.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: Q1A (R2), Q1B, Q2A, Q2B, Q5C.

MaV, MiV, G

Số liệu độ ổn định của nhà sản xuất hoặc thông tin tương đương.

P THÀNH PHẨM THUỐC

P 1 Mô tả và thành phần:

Phải có sự mô tả về thành phẩm thuốc và thành phần của nó. Thông tin cần cung cấp gồm có:

- Mô tả dạng bào chế;

- Thành phần, nghĩa là nêu tên của tất cả các thành phần có trong dạng bào chế và hàm lượng có trong mỗi đơn vị (kể cả lượng đóng dư, nếu có), chức năng của các thành phần và tham khảo tiêu chuẩn chất lượng của chúng (ví dụ như các chuyên luận trong dược điển hoặc tiêu chuẩn chất lượng của nhà nhà sản xuất)

- Mô tả dung môi để pha chế đi kèm theo sản phẩm; và

- Loại bao bì đóng gói của dạng bào chế và dung môi pha chế đi kèm theo sản phẩm (nếu có).

Tham khảo Hướng dẫn ICH: NCE: Q6A; Biotech: Q6B.

P 2 Sự phát triển dược học

P 2.1 Thông tin về những nghiên cứu phát triển

NCE và Biotech:

Phần phát triển dược học thể hiện thông tin và dữ liệu về các nghiên cứu phát triển được tiến hành để xác định rằng dạng bào chế, công thức, quy trình sản xuất, hệ thống bao bì đóng gói, các thuộc tính về vi sinh vật và hướng dẫn sử dụng là phù hợp với mục đích nêu trong hồ sơ đăng ký. Các nghiên cứu được mô tả ở đây

được phân biệt với những kiểm nghiệm thường quy được tiến hành theo tiêu chuẩn. Ngoài ra, phần này cũng xác định và miêu tả công thức bào chế và các thuộc tính của quy trình (các thông số lâm sàng) có thể ảnh hưởng đến khả năng tái lặp lô mẻ, khả năng tác dụng của sản phẩm và chất lượng của thành phẩm thuốc. Các số liệu hỗ trợ và kết quả thu được từ những nghiên cứu đặc biệt hoặc tài liệu đã xuất bản có thể nằm trong hoặc đi kèm với phần phát triển dược học. Các số liệu hỗ trợ bổ sung có thể tham khảo ở các phần thích hợp khác ngoài phần lâm sàng trong hồ sơ đăng ký.

P 2.2 Thành phần của thành phẩm thuốc

P 2.2.1 Hoạt chất:

NCE và Biotech:

Phải bàn luận về tính tương hợp của các dược chất với tá dược được liệt kê trong mục 2.1. Hơn nữa, các tính chất lý hóa chủ yếu (như hàm lượng nước, độ hòa tan, phân bố kích cỡ hạt, trạng thái rắn hoặc đa hình) của dược chất có thể ảnh hưởng đến tác dụng của thành phẩm thuốc cũng phải được thảo luận.

MaV, MiV, G:

Các số liệu đăng tải trong các tài liệu khoa học là đủ.

P 2.2.2 Tá dược

Sự lựa chọn các tá dược được ghi ở mục P 1, nồng độ và các tính chất của chúng có ảnh hưởng đến tác dụng của thành phẩm thuốc cần được bàn luận liên quan đến chức năng tương ứng của chúng.

P 2.3 Thành phẩm thuốc

P 2.3.1 Phát triển công thức bào chế

Mô tả tóm tắt ngắn gọn về sự phát triển thành phẩm thuốc, có tính đến đường dùng và cách sử dụng dự kiến. Phải có bàn luận về sự khác nhau giữa các công thức bào chế dùng trong lâm sàng và công thức bào chế (nghĩa là thành phần) được miêu tả trong mục P 1 và P 2. Kết quả của các nghiên cứu so sánh in-vitro (ví dụ thử độ hòa tan) và nghiên cứu so sánh in-vivo (ví dụ thử tương đương sinh học) phải được bàn luận khi có thể.

P 2.3.2 Lượng đóng dư

Phải thuyết minh về lượng đóng dư trong công thức nêu ở mục P 1.

P 2.3.3 Đặc tính lý hóa và sinh học

Các thông số có liên quan đến khả năng tác dụng của thành phẩm thuốc như pH, hàm lượng Ion, độ hòa tan, độ khuyếch tán, sự tái tạo, sự phân bố cỡ hạt, sự kết tập, tính đa hình, tính lưu biến, hoạt tính sinh học, hoạt lực và hoạt tính miễn dịch cần phải được nêu rõ.

P 2.4 Sự phát triển quy trình sản xuất

Phải giải thích sự chọn lựa và tối ưu hóa quy trình sản xuất được mô tả trong mục P 3.2, đặc biệt ở những khía cạnh thiết yếu. Phương pháp tiệt trùng phải được giải thích và thuyết minh nếu có liên quan.

Phải thảo luận về sự khác nhau giữa những quy trình dùng để sản xuất các lô thuốc thử lâm sàng chủ yếu với quy trình được mô tả ở mục P 3.2 mà có thể ảnh hưởng tới việc phát huy tác dụng của sản phẩm.

P 2.5 Hệ bao bì đóng gói

Nếu cần, phải bàn luận về sự thích hợp hệ bao bì đóng gói dùng trong bảo quản, vận chuyển (đường biển) và sử dụng thành phẩm. Việc bàn luận này nên lưu ý đến những vấn đề như sự lựa chọn các vật liệu, việc bảo vệ khỏi ảnh hưởng của ẩm và ánh sáng, tính tương hợp của vật liệu chế tạo với dạng bào chế, kể cả việc hấp thụ đối với bao bì, tính an toàn không bị rò rỉ của vật liệu đóng gói và việc phát huy tác dụng ví dụ như khả năng tái lặp trong phân phối liều lượng từ dụng cụ phân liều nếu như đó là một phần của thành phẩm thuốc.

P 2.6 Thuộc tính vi sinh vật

Khi phù hợp, cần bàn luận về các thuộc tính vi sinh vật của dạng bào chế, kể cả tính lập luận cho việc không tiến hành thử giới hạn vi khuẩn đối với thành phẩm không vô trùng và việc lựa chọn cũng như hiệu quả của hệ thống chất bảo quản trong các sản phẩm có chứa chất bảo quản chống vi khuẩn. Đối với sản phẩm vô trùng, cần bàn luận về tính toàn vẹn của hệ bao bì đóng gói nhằm ngăn ngừa nhiễm khuẩn.

P 2.7 Tính tương hợp

Cần phải bàn luận về tính tương hợp của thành phẩm thuốc với dung môi pha loãng hoặc dụng cụ để phân liều, ví dụ như để kết tủa dược chất trong dung dịch, sự hấp thu của ống dẫn tiêm truyền và độ ổn định, mục đích là để cung cấp các thông tin phù hợp và hỗ trợ cho việc ghi nhãn.

MaV, MiV, G:

Có thể chấp nhận các dữ liệu đăng tải trong các tài liệu khoa học

P 3 Sản xuất

P 3.1 Công thức lô

Công thức bào chế, có tên và hàm lượng của tất cả các thành phần (thành phần hoạt tính và thành phần khác), kể cả những chất sẽ bị loại bỏ trong quá trình sản xuất, bao gồm:

- Lượng thực dùng của mỗi thành phần (bằng gam, kilôgam, lit);
- Lượng đóng dư: Phải có số liệu hỗ trợ và giải thích lý do đóng dư.
- Tổng lượng đơn vị liều dùng của một lô
- Cần mô tả tất cả các công đoạn trong quá trình sản xuất dạng bào chế.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: Biotech: Q6B.

P 3.2 Quy trình sản xuất và kiểm soát quy trình

Phải có sơ đồ mô tả các công đoạn trong quy trình và chỉ rõ ở công đoạn nào thì các nguyên liệu được đưa vào. Phải xác định ở các bước quan trọng nào và ở thời điểm nào thì tiến hành kiểm soát quy trình, kiểm tra sản phẩm trung gian và sản phẩm cuối cùng.

- Mô tả đầy đủ qui trình sản xuất với đủ các chi tiết bao quát các điểm thiết yếu ở mỗi giai đoạn sản xuất.

- Đối với các sản phẩm vô trùng thì việc mô tả phải bao quát cả việc pha chế và tiệt trùng các thành phần (như bao bì, nắp nút,…).

P 3.3 Kiểm soát các bước quan trọng và sản phẩm trung gian

• Các bước quan trọng: Cần nêu các phép thử và chỉ tiêu chấp nhận (có thuyết minh, kể cả các số liệu thực nghiệm) được thực hiện ở các bước quan trọng của quy trình sản xuất như xác định ở mục P 3.3 để đảm bảo rằng quy trình đã được kiểm tra.

• Sản phẩm trung gian: phải cung cấp thông tin về chất lượng và việc kiểm tra các sản phẩm trung gian phân lập được trong quy trình.

Tham khảo Hướng dẫn ICH:Q2A, Q2B, Q6A và Q6B.

P 3.4 Thẩm định và/hoặc đánh giá quy trình

Phải có mô tả, dẫn chứng bằng tài liệu và kết quả của các nghiên cứu thẩm định ở những bước sản xuất quan trọng hoặc các phép định lượng quan trọng sử dụng trong quy trình sản xuất (như thẩm định quy trình tiệt trùng, quy trình chế biến hoặc đóng chai vô trùng).

Tham khảo Hướng dẫn ICH: NCE: Q6B; Biotech: Q6A.

MaV, MiV, G:

Tham khảo Hướng dẫn của ASEAN về thẩm định quy trình sản xuất.

P 4 Kiểm tra tá dược

P 4.1 Tiêu chuẩn chất lượng

Phải cung cấp tiêu chuẩn chất lượng của các tá dược.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: NCE: Q6A; Biotech: Q6B.

MaV, MiV, G:

Các quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất.

P 4.2 Quy trình phân tích

Phải cung cấp quy trình phân tích dùng để thử các tá dược, khi thích hợp.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: NCE: Q2A; Biotech: Q6B.

MaV, MiV, G:

Các quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất.

P 4.3 Tá dược có nguồn gốc từ người và động vật:

Đối với tá dược có nguồn gốc từ người và động vật phải cung cấp thông tin về các chất ngẫu nhiên (ví dụ: nguồn gốc, các tiêu chuẩn chất lượng, mô tả các phép thử, các số liệu an toàn về virut).

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q5A, Q5D; Biotech: Q6B.

MaV, G:

Áp dụng các yêu cầu của dược điển nếu có, nếu không thì áp dụng các yêu cầu tương tự khác.

P 4.4 Tá dược mới

Đối với các tá dược mới được dùng lần đầu trong thành phẩm thuốc hoặc sử dụng đường dùng mới, phải cung cấp đầy đủ các chi tiết về sản xuất, đặc tính và biện pháp kiểm tra, có tham khảo chéo những số liệu an toàn hỗ trợ (tiền lâm sàng hoặc lâm sàng).

P 5 Kiểm tra thành phẩm:

Tiêu chuẩn kỹ thuật và thuyết minh tiêu chuẩn kỹ thuật, tóm tắt quy trình phân tích và thẩm định quy trình, xác định đặc điểm các tạp chất.

P 5.1 Tiêu chuẩn chất lượng

Phải cung cấp tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q6A; Biotech: Q6B.

P 5.2 Quy trình phân tích

Phải cung cấp các quy trình phân tích dùng để kiểm nghiệm thành phẩm.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q2A; Biotech: Q6B.

P 5.3 Thẩm định quy trình phân tích

Phải có thông tin về thẩm định quy trình phân tích bao gồm các dữ liệu thực nghiệm đối với quy trình phân tích dùng để kiểm nghiệm thành phẩm.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q2A và Q2B; Biotech: Q6B.

MaV, MiV, G:

Chỉ yêu cầu đối với các phương pháp không có trong dược điển, tuy nhiên, đối với phương pháp có trong dược điển, cần phải xác minh khả năng áp dụng được.

P 5.4 Phân tích lô

Cung cấp thông tin mô tả (bao gồm cỡ lô, nguồn gốc và việc sử dụng) và kết quả thử của tất cả các lô liên quan (ví dụ: lô thí nghiệm dùng để nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng, điều chỉnh cỡ lô, và lô ở quy mô sản xuất nếu có) dược dùng để thiết lập tiêu chuẩn chất lượng và đánh giá tính ổn định trong sản xuất.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q3A, Q3C và Q6A; Biotech: Q6B.

Generic: tham khảo P 3.4

MaV, MiV, G:

Cần cung cấp tóm tắt phân tích lô (trình bày bằng dạng bảng biểu), cùng với đồ thị nếu có.

P 5.5 Đặc tính của tạp chất

Cần cung cấp thông tin về đặc tính của các tạp chất nếu chưa được nêu ra trong mục S 3.2 Tạp Chất.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q3B và Q6A; Biotech: Q6B

MaV, MiV, G:

Các quy định trong dược điển hoặc thông tin thích hợp từ nhà sản xuất.

P 5.6 Thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng

Cung cấp thuyết minh tiêu chuẩn chất lượng dự kiến của thành phẩm.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q3B và Q6A; Biotech: Q6B.

MaV, MiV, G:

Các quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất.

P 6 Chất chuẩn hoặc chất đối chiếu

Yêu cầu: thông tin về chất lượng và bảng biểu trình bày về chất chuẩn và chất đối chiếu được dùng để thử thành phẩm.

Tham khảo hướng dẫn ICH: NCE: Q6A, Biotech: Q6B.

MaV, MiV, G:

Các quy định trong dược điển hoặc thông tin tương đương từ nhà sản xuất.

P 7 Hệ thống bao bì đóng gói

Phải có mô tả hệ thống bao bì đóng gói bao gồm cả đặc điểm của vật liệu chế tạo của từng loại bao bì sơ cấp và bao bì thứ cấp và tiêu chuẩn kỹ thuật của mỗi loại. Các tiêu chuẩn kỹ thuật phải có mô tả và định dạng (và những kích thước cơ bản thì nên thể hiện bằng hình vẽ, nếu có thể). Các phương pháp không có trong dược điển (với kết quả thẩm định) cũng phải nêu ra khi có thể.

Đối với bao bì thứ cấp không có chức năng bảo vệ (như bao bì không có tác dụng bảo vệ hỗ trợ hoặc không có vai trò trong phân phối vận chuyển sản phẩm) chỉ cần miêu tả tóm tắt. Đối với loại bao bì thứ cấp có chức năng bảo vệ thì phải có thêm thông tin.

Thông tin về tính phù hợp phải nêu ở mục P 2.

P 8 Độ ổn định của sản phẩm

Cần có bằng chứng chứng minh rằng sản phẩm ổn định, đáp ứng được các tiêu chuẩn chất lượng của thành phẩm trong suốt tuổi thọ dự kiến của nó, rằng không có sản phẩm phân hủy độc hại được tạo ra ở mức có ý nghĩa trong thời gian này, và hoạt lực cũng như hiệu quả của chất bảo quản, vv… vẫn được duy trì.

Tóm tắt và kết luận về độ ổn định

NCE và Biotech:

Tất cả các tiêu chuẩn phù hợp với hướng dẫn ICH đều có thể chấp nhận được, trừ điều kiện bảo quản thực phải ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm tương đối 75%. Phải lưu ý đến biện pháp chống ẩm của bao bì đóng gói.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: Q1A (R2), Q1B, Q2A, Q2B và Q5C.

MaV, G:

Theo hướng dẫn ASEAN về nghiên cứu độ ổn định của thuốc.

Đề cương theo dõi độ ổn định sau khi được phép lưu hành và cam kết về độ ổn định.

Cần có đề cương theo dõi độ ổn định sau khi được phép lưu hành và cam kết về độ ổn định sản phẩm.

Tham khảo Hướng dẫn ICH: NCE, Biotech: Q1A (R2) và Q5C.

Generic:

Hướng dẫn ASEAN về nghiên cứu độ ổn định của thuốc.

Dữ liệu độ ổn định

Các kết quả nghiên cứu độ ổn định phải được trình bày dưới dạng phù hợp (như bảng biểu, đồ thị, bài tường thuật). Phải có thông tin về quy trình phân tích dùng để thu được các số liệu và việc thẩm định các quy trình này.

Tham khảo: Hướng dẫn ASEAN về nghiên cứu độ ổn định của thuốc, Hướng dẫn ASEAN về thẩm định quy trình phân tích.

P 9 Khả năng thay thế lẫn nhau của sản phẩm

Quy định này áp dụng đối với MaV, G

Trình bày loại nghiên cứu đã được thực hiện, đề cương đã dùng và kết quả nghiên cứu trong báo cáo nghiên cứu.

Loại nghiên cứu đã thực hiện cần đề cập đến các quy định của ASEAN (dự kiến) về tương đương sinh học và sinh khả dụng, Hướng dẫn về nghiên cứu tương đương sinh học và sinh khả dụng hoặc sổ tay hướng dẫn của Tổ Chức Y Tế Thế Giới dành cho cơ quan quản lý thuốc.

Tham khảo:

- Báo cáo hỗ trợ quản lý của WHO, bộ số 5: "Nghiên cứu tương đương sinh học trên người".

- Hướng dẫn ASEAN về *Nghiên Cứu Tương Đương Sinh Học.*

CHƯƠNG D. TÀI LIỆU THAM KHẢO CHỦ YẾU

Cần cung cấp danh mục tài liệu tham khảo nếu có

HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG ASEAN VỀ ĐĂNG KÝ THUỐC SỬ DỤNG CHO NGƯỜI

PHẦN III. HỒ SƠ TIỀN LÂM SÀNG

Lời mở đầu:

Phần III sẽ cung cấp tổng quan về tiền lâm sàng, tiếp theo là các tóm tắt nghiên cứu tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu. Tài liệu của phần này không quy định đối với các sản phẩm generic, các sản phẩm thay đổi nhỏ và một vài sản phẩm có sự thay đổi lớn. Đối với các nước thành viên ASEAN, các báo cáo nghiên cứu trong phần này không quy định cho các hoạt chất mới, các sản phẩm công nghệ sinh học và các sản phẩm có sự thay đổi lớn khác khi các sản phẩm gốc đã được đăng ký và cấp phép lưu hành ở các nước tham khảo. Do vậy, cơ quan quản lý nào có nhu cầu về các báo cáo nghiên cứu thì sẽ yêu cầu các tài liệu cần thiết.

Mục A. Mục lục

Cần có mục lục tài liệu trong hồ sơ đăng ký

Mục B. Tổng quan về tiền lâm sàng

1. Các vấn đề chung

2. Nội dung và cấu trúc

Mục C. Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu

1. Các tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản

1.1 Mở đầu

1.2 Các vấn đề chung

2. Nội dung các tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu

2.1 Dược lý học

2.1.1 Tóm tắt bằng văn bản

2.1.1.1 Dược lực học tổng quan

2.1.1.2 Dược lực học trên hệ cơ quan

2.1.1.3 Dược lý học về tính an toàn

2.1.1.4 Các tương tác thuốc về dược lực học

2.1.2 Tóm tắt bằng bảng biểu

2.2 Dược động học

2.2.1 Tóm tắt bằng văn bản

2.1.1.1 Sự hấp thu

2.1.1.2 Sự phân phối

2.1.1.3 Sự chuyển hóa
2.1.1.4 Sự thải trừ
2.1.1.5 Tương tác thuốc về dược động học (tiền lâm sàng)
2.2.2 Tóm tắt bằng bảng biểu
2.3 Độc tính
2.3.1 Tóm tắt bằng văn bản
2.3.1.1 Độc tính liều duy nhất
2.3.1.2 Độc tính liều lặp lại
2.3.1.3 Độc tính trên gen
2.3.1.4 Khả năng gây ung thư
2.3.1.5 Độc tính trên sự sinh sản và phát triển
2.3.1.5.1 Trên khả năng sinh sản và sự phát triển phôi đoạn đầu
2.3.1.5.2 Trên sự phát triển phôi thai
2.3.1.5.3 Trên sự phát triển trước và sau sinh
2.3.1.6 Dung nạp tại chỗ
2.3.1.7 Các nghiên cứu độc tính khác (nếu có)
2.3.2. Tóm tắt bằng bảng biểu
3. Các tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu

Mục D. Báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng
1. Mục lục
2. Dược lý học
2.1 Các báo cáo nghiên cứu bằng văn bản
2.1.1 Dược lực học tổng quan
2.1.2 Dược lực học trên các cơ quan
2.1.3 Dược lý học về tính an toàn
2.1.4 Tương tác thuốc về dược lực học
3. Dược động học
3.1 Các báo cáo nghiên cứu bằng văn bản
3.1.1 Các phương pháp phân tích và báo cáo thẩm định
3.1.2 Sự hấp thu
3.1.3 Sự phân phối
3.1.4 Sự chuyển hóa
3.1.5 Sự thải trừ
3.1.6 Tương tác thuốc về dược động học (tiền lâm sàng)
3.1.7 Các nghiên cứu dược động học khác

4. Độc tính

4.1 Các báo cáo nghiên cứu bằng văn bản

4.1.1 Độc tính liều duy nhất

4.1.2 Độc tính liều lặp lại

4.1.3 Độc tính trên gen

4.1.3.1 Các báo cáo kết quả in vitro

4.1.3.2 Các báo cáo kết quả in vivo

4.1.4 Khả năng gây ung thư

4.1.4.1 Các nghiên cứu dài hạn

4.1.4.2 Các nghiên cứu ngắn hoặc trung hạn

4.1.4.3 Các nghiên cứu khác

4.1.5 Độc tính trên khả năng sinh sản và phát triển

4.1.5.1 Khả năng sinh sản và sự phát triển phôi giai đoạn đầu

4.1.5.2 Sự phát triển phôi thai

4.1.5.3 Sự phát triển trước và sau sinh

4.1.5.4 Nghiên cứu độc tính qua 2 thế hệ (thế hệ con được tiếp tục cho dùng thuốc và/hoặc được tiếp tục theo dõi)

4.1.6 Sự dung nạp tại chỗ

4.1.7 Các nghiên cứu độc tính khác (nếu có)

4.1.7.1 Tính kháng nguyên

4.1.7.2 Độc tính trên hệ miễn dịch

4.1.7.3 Sự lệ thuộc thuốc

4.1.7.4 Các chất chuyển hóa

4.1.7.5 Tạp chất (độ tinh khiết)

4.1.7.6 Các nghiên cứu độc tính khác

Mục E. Danh mục các tài liệu tham khảo chính

Cần có danh mục các tài liệu tham khảo trình bày theo đúng "Tuyên ngôn Vancouver 1979" về "Quy định thống nhất đối với các bản thảo nộp cho các tạp chí y - sinh học", hoặc theo hệ thống sử dụng trong "Các bài tóm tắt về hóa học". Cần cung cấp bản chụp các tài liệu tham khảo quan trọng nêu trong phần Tổng quan tiền lâm sàng ở phần này. Phải có sẵn bản chụp tất cả các tài liệu tham khảo chưa đưa vào hồ sơ để có thể cung cấp khi có yêu cầu.

(Xem tiếp Công báo số 11 + 12)

VĂN PHÒNG CHÍNH PHỦ XUẤT BẢN

Địa chỉ:	Số 1, Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội
Điện thoại liên hệ:	
- Nội dung:	080.44417; Fax: 080.44517
- Phát hành:	080.48543
Email:	congbao@chinhphu.vn
Website:	http://congbao.chinhphu.vn
In tại:	Xí nghiệp Bản đồ 1- Bộ Quốc phòng

Giá: 10.000 đồng