

Số: 4343/QLD-ĐK

Hà Nội, ngày 29 tháng 3 năm 2019

V/v thay đổi mẫu nhãn, tiêu chuẩn chất lượng dược chất, tá dược và tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm, bổ sung cỡ lô sản xuất thuốc, thay đổi nhà sản xuất bao bì cấp 1, nhà sản xuất tá dược

Kính gửi: Công ty cổ phần tập đoàn Merap

Địa chỉ: Thôn Bá Khê, xã Tân Tiến, huyện Văn Giang, Hưng Yên

Ngày 29/06/2018, Cục Quản lý Dược nhận được văn thư số 391/MR đề ngày 29/06/2018 của công ty về việc bổ sung hồ sơ theo yêu cầu tại công văn số 10117/QLD-ĐK ngày 05/06/2018 của Cục Quản lý Dược về việc thay đổi mẫu nhãn, tiêu chuẩn chất lượng dược chất, tá dược và tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm, bổ sung cỡ lô sản xuất thuốc, thay đổi nhà sản xuất bao bì cấp 1, nhà sản xuất tá dược đối với thuốc sản xuất trong nước đã được cấp số đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý đề công ty được thay đổi mẫu nhãn, tiêu chuẩn chất lượng dược chất, tá dược và tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm, bổ sung cỡ lô sản xuất thuốc, thay đổi nhà sản xuất bao bì cấp 1, nhà sản xuất tá dược đối với thuốc Metobra, số đăng ký VD-19616-13, cụ thể như sau:

1. Thay đổi mẫu nhãn

Mẫu nhãn thay đổi được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược kèm theo Công văn này.

2. Thay đổi tiêu chuẩn chất lượng dược chất, tá dược và tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm, bổ sung cỡ lô sản xuất thuốc, thay đổi nhà sản xuất bao bì cấp 1, nhà sản xuất tá dược

Bảng so sánh nội dung đã được phê duyệt với nội dung đề nghị thay đổi được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược kèm theo Công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được sản xuất thuốc trên với các nội dung cũ đã đề nghị thay đổi.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- CT. Vũ Tuấn Cường (đề
- Viện kiểm nghiệm thuốc TW;
- Viện Kiểm nghiệm thuốc TP.HCM;
- Lưu: VT, ĐK (Bi).

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**





Nguyễn Tất Đạt

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

TD/BS ngày 29 tháng 3 năm 2019
(theo công văn 4343/QLD-DK)



<p>Thuốc nhỏ mắt METOBRA Tobramycin 3mg/ml</p> <p>Thành phần: Mỗi lọ 5 ml chứa: Tobramycin 15 mg Tá được: acid boric, natri borat, natri clorid, benzalkonium, dinatri edetat, nước cất vừa đủ 5 ml Quy cách: Hộp 1 lọ 5 ml</p> <p>Chỉ định Điều trị tại chỗ cho những nhiễm trùng ở những cấu trúc ngoại của mắt và vùng phụ cận do những vi khuẩn nhạy cảm với Tobramycin: viêm mi mắt, viêm túi lệ, viêm màng kết, viêm giác mạc. Phòng ngừa nhiễm trùng sau phẫu thuật mắt.</p> <p>Liều dùng và cách dùng Nhiễm khuẩn nhẹ và Vừa: nhỏ 1-2 giọt vào mỗi bên mắt sau mỗi 4 giờ Nhiễm khuẩn nặng: nhỏ 2 giọt vào mỗi bên mắt sau mỗi giờ cho đến khi triệu chứng được cải thiện Có thể điều chỉnh tăng hoặc giảm liều tùy theo triệu chứng bệnh. Đậy nắp sau khi sử dụng. Chỉ sử dụng thuốc trong vòng 30 ngày sau khi mở nắp lần đầu</p> <p>Chống chỉ định, thận trọng, tác dụng phụ và các thông tin khác: Xin xem trong toa đơn Bảo quản: Để nơi khô, dưới 30 ° C, tránh ánh sáng trực tiếp</p> <p>Để xa tầm tay của trẻ em Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng SDK/Visa No : VD - 19616 - 13</p> <p>Sản xuất bởi CÔNG TY CỔ PHẦN TẬP ĐOÀN MERAP Bà Khê, Tân Tiến, Văn Giang, Hưng Yên, Việt Nam</p>	<p>Rx- Thuốc bán theo đơn</p> <p>Thuốc nhỏ mắt METOBRA Tobramycin 3mg/ml</p> 	<p>Eye drops METOBRA Tobramycin 3mg/ml</p> <p>Composition: Each 5 ml bottle contains: Tobramycin 15 mg Excipients: boric acid, sodium borate, sodium chloride, benzalkonium, disodium edetat, purified water qs 5 ml</p> <p>Packing style: Box of 1 bottle of 5 ml</p> <p>Indications Topical antibiotic indicated in the treatment of external infections of the eye and its adnexa caused by susceptible bacteria: blepharitis, lacrimal sac inflammation, conjunctivitis, keratitis, ... Prophylaxis of infections after eye surgery</p> <p>Dosage and administration Mild to moderate infections: instill 1-2 drops in each eye every 4 hours Serious infections: instill 2 drops in each eye every 1 hour. The dosage may be decreased until the symptoms disappear Dosage adjustment according to the symptoms of the disease Close the cap tightly after using. Using drug within 30 days after initial opening</p> <p>Contraindications, precautions, side effect and other informations: Please see the package insert</p> <p>Storage: Storage in a dry place, below 30 °C, protect from direct light</p> <p>Keep out of reach of children Read the package insert carefully before using</p> <p>Manufactured by MERAP GROUP Ba Khe, Tan Tien, Van Giang, Hung Yen, Vietnam</p>	<p>Rx - Prescription drug</p> <p>Eye drops METOBRA Tobramycin 3mg/ml</p> 
			<p>LSX: NSX: HD:</p>

<p>Rx- Thuốc bán theo đơn</p> <p>Số lô SX: HD:</p> <p>Sản xuất bởi MERAP GROUP CÔNG TY CỔ PHẦN TẬP ĐOÀN MERAP Tân Tiến, Văn Giang, Hưng Yên, Việt Nam</p>	<p>Thuốc nhỏ mắt METOBRA Tobramycin 3mg/ml</p>	<p>Thành phần: Mỗi lọ 5 ml chứa: Tobramycin 15 mg Tá được: acid boric, natri borat, natri clorid, benzalkonium, natri edetat, nước cất ... vđ 5 ml</p> <p>Để xa tầm tay của trẻ em Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng</p>
---	---	---



**CÁNG SO SÁNH NỘI DUNG TRƯỚC VÀ SAU THAY ĐỔI
SẢN PHẨM: METOBRA**



STT	Nội dung đã đăng ký	Nội dung đề nghị thay đổi	Lý do thay đổi
I.	Thay đổi thiết kế vỏ hộp, nhãn lọ		
1.	Thiết kế mẫu nhãn	Theo mẫu nhãn đính kèm	Thay đổi thiết kế cho thống nhất các sản phẩm
II.	Bổ sung cỡ lọ		
1.	Cỡ lọ thành phẩm	20.000 sản phẩm 30.000 sản phẩm	Điều chỉnh cho phù hợp với sản lượng và tối ưu hóa quy trình sản xuất
III.	Bao bì sơ cấp		
1	Nhà sản xuất	Santapet polymers limited (địa chỉ: 93-A, Lonavla Industrial Co-Operative Estate, Nangargaon, Lonavla – 410401, District : Pune), India	Bổ sung thêm nguồn bao bì sơ cấp phục vụ yêu cầu của sản xuất
IV.	Tiêu chuẩn nguyên liệu		
1	Tobramycin sulfat	USP 35	Cấp nhật cho phù hợp với thực tế
2	Natri Borat	USP 32	
3	Natri EDTA	USP 32	
4	Natri clorid	ĐBVN IV (Nhà sản xuất: Xilong Chemical Co.,Ltd. Địa chỉ: No 2, Xilong middle street, Chaoshan road, Shantou, China)	Thay đổi tiêu chuẩn do thay đổi nhà sản xuất tá được
V.	Tiêu chuẩn thành phẩm		
1	Giới hạn chất bảo quản	Yêu cầu: Hàm lượng Benzalkonium clorid trong chế phẩm không lớn hơn 120,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn.	Để phù hợp với yêu cầu ĐBVN IV bản bổ sung, Phụ lục 10.20 – Xác định các chất bảo quản kháng khuẩn.
	Phương pháp thử: Phương pháp HPLC	Yêu cầu: Hàm lượng Benzalkonium clorid trong chế phẩm Khi xuất xưởng: Từ 80,0 – 120,0% Khi lưu hành: Không lớn hơn 120,0%	Không thay đổi

CÁNH SO SÁNH NỘI DUNG TRƯỚC VÀ SAU THAY ĐỔI SẢN PHẨM: METOBRA

STT	Nội dung	Nội dung đã đăng ký	Nội dung đề nghị thay đổi	Lý do thay đổi
		<p>Kết quả:</p> <p>Hàm lượng (%) Benzalkonium clorid trong chế phẩm so với lượng ghi trên công thức được tính dựa trên tổng diện tích pic của Benzalkonium clorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ của dung dịch chuẩn.</p>	<p>Kết quả:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Yêu cầu tính thích hợp hệ thống: RSD (%) của tổng diện tích 2 pic Benzalkonium clorid trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn trong 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0%. - Hàm lượng Benzalkonium clorid (%) trong chế phẩm so với lượng ghi trong công thức được tính theo công thức sau: $HL \text{ Benzalkonium clorid (\%)} = \frac{S_t}{S_c} \times \frac{C_c}{0,1} \times 100$ <p>Trong đó:</p> <p>S_t, S_c: Tổng diện tích 2 pic Benzalkonium clorid lần lượt trên sắc ký đồ dung dịch thử và dung dịch chuẩn (mAu*s)</p> <p>C_c: Nồng độ Benzalkonium clorid trong dung dịch chuẩn (mg/ml)</p> <p>0,1: Nồng độ Benzalkonium clorid trong chế phẩm (mg/ml).</p>	<p>Bổ sung công thức tính kết quả và yêu cầu tính thích hợp hệ thống.</p>
2	Định lượng	<p>Yêu cầu: Hàm lượng Tobramycin (C₁₈H₃₇N₅O₉) trong chế phẩm phải đạt từ 90,0% đến 120,0% so với hàm lượng ghi trên nhãn</p> <p>Phương pháp thử: Phương pháp HPLC</p>		Không thay đổi
		<p>Phương pháp thử: Phương pháp HPLC</p> <p>Quá trình tạo dẫn xuất</p> <p>Cho riêng biệt vào các bình định mức 50 ml: 5,0 ml dung dịch chuẩn, 5,0 ml dung dịch thử, 5,0 ml nước. Thêm vào mỗi bình 10 ml thuốc thử 2,4-Dinitrofluorobenzen, 10 ml thuốc thử Dinitrofluorobenzen,</p>	<p>Quá trình tạo dẫn xuất</p> <p>Cho riêng biệt vào các bình định mức 20 ml: 2,0 ml dung dịch chuẩn, 2,0 ml dung dịch thử, 2,0 ml nước. Thêm vào mỗi bình 4 ml thuốc thử 2,4-Dinitrofluorobenzen, 4 ml thuốc thử</p>	<p>Không thay đổi</p> <p>Giảm đồng thời thể tích các dung dịch trong quá trình tạo dẫn xuất theo cùng 1 tỉ lệ (giảm 2,5 lần) để tiết kiệm hóa chất và</p>

SẢN PHẨM: METOBRA

STT	Nội dung	Nội dung đã đăng ký	Nội dung đề nghị thay đổi	Lý do thay đổi
		<p>tris(hydroxymethyl)aminomethan, lác và đậy kín. Đặt các bình định mức vào trong bể điều nhiệt 60 ± 2°C và làm nóng trong khoảng 50 ± 5 phút. Sau khoảng thời gian đó, lấy các bình định mức ra, để yên khoảng 10 phút. Thêm acetone vào mỗi bình đến cách vạch định mức khoảng 2 ml, để nguội đến nhiệt độ phòng. Pha loãng với acetone đến đủ thể tích, trộn đều. Thu được dung dịch dẫn xuất chuẩn, dẫn xuất thử, dung dịch trắng. Lọc qua màng lọc 0,45 µm</p> <p>Kết quả:</p> <p>Hàm lượng (%) Tobramycin trong thuốc nhỏ mắt được tính được dựa trên diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch dẫn xuất chuẩn, dung dịch dẫn xuất thử và nồng độ của dung dịch chuẩn.</p>	<p>tris(hydroxymethyl)aminomethan, lác và đậy kín. Đặt các bình định mức vào trong bể điều nhiệt 60 ± 2°C và làm nóng trong khoảng 50 ± 5 phút. Sau khoảng thời gian đó, lấy các bình định mức ra, để yên khoảng 10 phút. Thêm acetone vào mỗi bình đến cách vạch định mức khoảng 2 ml, để nguội đến nhiệt độ phòng. Pha loãng với acetone đến đủ thể tích, trộn đều. Thu được dung dịch dẫn xuất chuẩn, dẫn xuất thử, dung dịch trắng. Lọc qua màng lọc 0,45 µm</p> <p>Kết quả:</p> <p>Hàm lượng (%) Tobramycin trong chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn được tính theo công thức:</p> $\text{Hàm lượng (\%)} = \frac{S_t}{S_c} \times \frac{C_c \times 50}{3 \times 4} \times 100$ <p>Trong đó:</p> <p>S_t, S_c: Diện tích pic Tobramycin trên sắc ký đồ dung dịch thử và dung dịch chuẩn (mAu*s)</p> <p>C_c: Nồng độ Tobramycin trong dung dịch chuẩn (mg/ml)</p> <p>3: Nồng độ Tobramycin trong dung dịch chế phẩm (mg/ml)</p>	<p>hạn chế ảnh hưởng có hại đến môi trường.</p>
			<p>Bổ sung công thức tính kết quả.</p>	

CÔNG TY CỔ PHẦN TẬP ĐOÀN MERAP
