

Phụ lục VIII
HƯỚNG DẪN CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI VỀ
HỒ SƠ TỔNG THỂ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

*(Kèm theo Thông tư số /2025/TT-BYT ngày tháng năm 2025
của Bộ trưởng Bộ Y tế)*

I. TỔNG QUAN

1.1. Hồ sơ tổng thể của cơ sở sản xuất (Site master file - SMF) là tài liệu do cơ sở sản xuất được phẩm soạn thảo, phải bao gồm các thông tin cụ thể về chính sách quản lý chất lượng và các hoạt động về quản lý chất lượng, các hoạt động sản xuất và/ hoặc hoạt động kiểm tra chất lượng được phẩm được thực hiện tại cơ sở đó, cũng như các hoạt động có liên quan được thực hiện tại các tòa nhà lân cận và gần đó. Nếu chỉ có một phần các hoạt động liên quan đến được phẩm được thực hiện tại cơ sở, thì SMF chỉ cần mô tả những hoạt động đó chẳng hạn như phân tích, đóng gói....

1.2. Khi nộp hồ sơ cho cơ quan quản lý được, SMF phải cung cấp thông tin chi tiết, rõ ràng về các hoạt động triển khai áp dụng thực hành tốt sản xuất (GMP) của nhà sản xuất để phục vụ cho nhiệm vụ giám sát nói chung cũng như quá trình lên kế hoạch và triển khai đánh giá tuân thủ GMP một cách hiệu quả.

1.3. Một tài liệu SMF phải bao gồm đầy đủ thông tin, nhưng tốt nhất, không nên vượt quá 25–30 trang kể cả phần phụ lục kèm theo. Các thông tin về cơ sở được thể hiện dưới dạng các sơ đồ, các bản vẽ và sơ đồ bố cục thay thế cho việc mô tả bằng lời văn. SMF, bao gồm cả các phụ lục phải được thiết kế để có thể đọc được rõ ràng khi in trên khổ giấy A4.

1.4. Hồ sơ tổng thể là một phần của hệ thống hồ sơ tài liệu thuộc hệ thống quản lý chất lượng của cơ sở sản xuất và phải được cập nhật thường xuyên. Các thông tin về số phiên bản, ngày hiệu lực và ngày rà soát kế tiếp phải được thể hiện rõ ràng trong tài liệu. Phải định kỳ rà soát, cập nhật SMF để đảm bảo thông tin cập nhật và mang tính đại diện cho các hoạt động hiện hành tại cơ sở. Mỗi phụ lục có thể có ngày hiệu lực riêng để quá trình cập nhật được thực hiện một cách độc lập.

II. MỤC ĐÍCH

Mục đích của tài liệu này nhằm hướng dẫn các nhà sản xuất được phẩm trong quá trình soạn thảo hồ sơ tổng thể về cơ sở sản xuất để đảm bảo cung cấp một cách tổng quan, đầy đủ, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình lên kế hoạch

và thực hiện thanh tra GMP của cơ quan quản lý dược tại cơ sở đó.

III. PHẠM VI

Những hướng dẫn dưới đây được áp dụng cho quá trình chuẩn bị nội dung hồ sơ tổng thể của cơ sở sản xuất - SMF.

Những hướng dẫn dưới đây được áp dụng cho tất cả các hoạt động trong quá trình sản xuất như sản xuất, đóng gói, dán nhãn, kiểm nghiệm, dán nhãn lại và đóng gói lại đối với tất cả các loại hình sản phẩm dược phẩm.

IV. NỘI DUNG CỦA HỒ SƠ TỔNG THỂ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT (SMF)

1. Thông tin chung về cơ sở sản xuất

1.1. Thông tin chung về cơ sở sản xuất.

- Tên và địa chỉ chính thức của cơ sở
- Tên và địa chỉ chi tiết của nhà máy, tòa nhà nơi sản xuất thuốc.
- Thông tin liên lạc của cơ sở, bao gồm cả điện thoại trực 24/24 của người có trách nhiệm trong trường hợp thuốc có sai sót hoặc thu hồi
- Các thông tin khác (mã vùng, thành phố....) nếu có.

1.2. Các hoạt động sản xuất được cấp phép của cơ sở tại địa chỉ trên

1.2.1 Các hoạt động sản xuất thuốc được thực hiện tại cơ sở sản xuất.

- Bản sao giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược/giấy phép sản xuất dược phẩm do cơ quan có thẩm quyền cấp (Phụ lục 1). Hoặc thông tin đường dẫn tới trang thông tin điện tử của cơ quan quản lý dược ...

- Mô tả tóm tắt hoạt động sản xuất, nhập khẩu, xuất khẩu, phân phối và các hoạt động khác đã được cho phép bởi các cơ quan quản lý có thẩm quyền, bao gồm cả cơ quan quản lý nước ngoài, với thông tin về dạng bào chế/sản phẩm/hoạt động được đánh giá.

- Các loại sản phẩm được sản xuất tại cơ sở sản xuất (liệt kê tại Phụ lục 2) mà chưa được ghi rõ trong Phụ lục 1.

- Danh mục các đợt kiểm tra GMP đã được tiến hành tại cơ sở sản xuất trong thời gian 5 năm vừa qua, bao gồm thông tin về ngày tháng, tên của cơ quan có thẩm quyền thực hiện việc kiểm tra. Bản sao của Giấy chứng nhận GMP hiện hành (Phụ lục 3) nếu có.

1.2.2. Các hoạt động sản xuất khác được thực hiện tại cơ sở sản xuất.

- Mô tả các hoạt động sản xuất các sản phẩm không phải là thuốc tại cơ sở sản xuất, nếu có.

2. Quản lý chất lượng

2.1. Hệ thống quản lý chất lượng của nhà sản xuất

- Mô tả tóm tắt hệ thống quản lý chất lượng của cơ sở và các tiêu chuẩn áp dụng.

- Trách nhiệm liên quan đến việc duy trì hệ thống chất lượng, bao gồm cả trách nhiệm của ban quản lý cấp cao; và

- Thông tin về các hoạt động đã được đánh giá chứng nhận, bao gồm ngày tháng và nội dung chứng nhận, tên của cơ sở cấp chứng nhận.

2.2. Quy trình xuất xưởng sản phẩm

- Mô tả chi tiết yêu cầu phẩm chất (trình độ và kinh nghiệm) của người được giao trách nhiệm đối với quy trình chứng nhận và xuất xưởng lô;

- Mô tả tổng quan về quy trình chứng nhận và xuất xưởng lô;

- Vai trò của người được giao trách nhiệm trong việc biệt trữ và xuất xưởng lô thành phẩm, và trong việc đánh giá tuân thủ theo giấy phép lưu hành;

- Thỏa thuận giữa những người có trách nhiệm trong trường hợp việc chứng nhận và xuất xưởng lô được giao cho một số người; và

- Chính sách về việc triển khai áp dụng sử dụng công nghệ phân tích quá trình (PAT) và/hoặc xuất xưởng theo thời gian thực (real-time release) hoặc xuất xưởng theo thông số thực hiện (parametric release) trong chiến lược kiểm tra/kiểm soát hoạt động sản xuất, kiểm tra chất lượng của cơ sở

2.3. Quản lý nhà cung cấp và hợp đồng

- Tóm tắt về cơ sở cung cấp, chuỗi cung cấp và chương trình đánh giá nhà cung cấp/hợp đồng;

- Tóm tắt về hệ thống chất lượng của cơ sở hợp đồng, cơ sở sản xuất được chất và các nhà cung cấp nguyên liệu quan trọng khác;

- Biện pháp thực hiện để đảm bảo sản phẩm được sản xuất đáp ứng với hướng dẫn về kiểm soát tác nhân lây truyền bệnh bò điên (TSE);

- Biện pháp áp dụng khi phát hiện thuốc thành phẩm, bán thành phẩm, nguyên liệu dược chất hoặc tá dược nghi/xác định là giả mạo/ kém chất lượng/ dán sai nhãn.

- Sử dụng tư vấn hỗ trợ từ bên ngoài về nghiên cứu khoa học, kiểm nghiệm/phân tích hoặc các kỹ thuật khác có liên quan đến sản xuất, kiểm nghiệm thuốc.

- Danh sách các cơ sở sản xuất hoặc kiểm nghiệm theo hợp đồng, bao gồm địa chỉ, thông tin liên lạc, lược đồ của chuỗi cung ứng cho các hoạt động sản xuất, kiểm nghiệm hợp đồng, ví dụ hoạt động tiệt trùng bao bì đóng gói trực tiếp cho sản xuất thuốc vô trùng, phân tích, kiểm nghiệm nguyên liệu ban đầu... (Phụ lục 4).

- Tóm tắt về việc chia sẻ trách nhiệm giữa người hợp đồng và người nhận hợp đồng trong việc tuân thủ giấy phép lưu hành (trong trường hợp chưa được đưa vào theo mục 2.2).

2.4. Quản lý nguy cơ về chất lượng

- Mô tả tóm tắt về phương pháp quản lý nguy cơ về chất lượng được sử dụng tại cơ sở; và

- Mục đích và phạm vi của QRM, bao gồm các mô tả ngắn gọn về bất kỳ hoạt động nào được thực hiện ở mức độ toàn bộ công ty/tập đoàn và hoạt động được thực hiện tại địa điểm /cơ sở. Nêu rõ toàn bộ các áp dụng của hệ thống QRM để đánh giá sự liên tục của việc cung ứng.

2.5. Xem xét chất lượng sản phẩm

Mô tả ngắn gọn về phương pháp xem xét chất lượng sản phẩm định kỳ.

3. Nhân sự

- Sơ đồ nhân sự thể hiện sự sắp xếp nhân sự cho quản lý chất lượng, các vị trí chịu trách nhiệm về sản xuất và kiểm tra chất lượng như trong yêu cầu tại Phụ lục 5, bao gồm quản lý cấp cao và các nhân sự được ủy quyền; và

- Số lượng nhân sự tham gia vào quá trình quản lý chất lượng, sản xuất, kiểm tra chất lượng, bảo quản và phân phối.

4. Nhà xưởng và trang thiết bị

4.1. Nhà xưởng

- Mô tả ngắn gọn về nhà máy: Diện tích khu vực nhà máy và danh sách các tòa nhà trong phạm vi nhà máy. Nếu sản phẩm được cung cấp cho các thị trường khác nhau, chẳng hạn cho riêng một quốc gia hoặc một khu vực kinh tế, được sản xuất tại các tòa nhà riêng biệt trong cùng địa chỉ nhà máy thì những thông tin về tòa nhà này phải được thể hiện cùng với thông tin về thị trường thuốc tương ứng (nếu chưa được làm rõ tại mục 1.1);

- Thông tin mô tả đơn giản về các khu vực sản xuất với quy mô sản xuất tương ứng (không yêu cầu phải có các bản vẽ thiết kế hoặc bản vẽ kỹ thuật);

- Bố cục và các biểu đồ của khu vực sản xuất (tại Phụ lục 6) trong đó thể hiện thông tin phân loại cấp sạch các phòng sản xuất, chênh áp giữa các khu vực và thể hiện các hoạt động sản xuất cụ thể (chẳng hạn như pha chế, đóng ống,

bảo quản, đóng gói...) tại các phòng sản xuất;

- Bản vẽ bố cục tại kho và các khu vực bảo quản, với các khu vực biệt trữ và xử lý các chất có độc tính cao, hoạt chất nguy hiểm và các nguyên liệu nhạy cảm, (nếu có);

- Mô tả ngắn gọn về các điều kiện bảo quản cụ thể (nếu áp dụng) chưa được thể hiện trên các bản vẽ.

4.1.1. Mô tả ngắn gọn về Hệ thống xử lý không khí (HVAC)

- Mô tả các nguyên tắc và bố trí hệ thống xử lý không khí, khí cấp, nhiệt độ, độ ẩm, chênh áp và số lần trao đổi không khí, chính sách tái cấp khí hồi (%).

4.1.2. Mô tả ngắn gọn về hệ thống xử lý nước

- Tham chiếu chất lượng đối với nước được sản xuất và sử dụng;
- Bản vẽ sơ đồ hệ thống xử lý nước như tại Phụ lục 7.

4.1.3. Mô tả ngắn gọn về các hệ thống phụ trợ khác (như hơi nước, khí nén, khí ni tơ ...).

4.2. Trang thiết bị

4.2.1. Liệt kê danh mục các thiết bị sản xuất và kiểm nghiệm chính, với các thiết bị quan trọng được xác định như tại Phụ lục 8.

4.2.2. Vệ sinh và điều kiện vệ sinh

- Mô tả ngắn gọn về các biện pháp vệ sinh và diệt trùng các bề mặt tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm (ví dụ tài liệu về hướng dẫn vệ sinh, phương pháp làm sạch tại chỗ tự động...).

4.2.3. Hệ thống vi tính hóa

- Mô tả về hệ thống vi tính hóa quan trọng (không bao gồm các bộ điều khiển logic lập trình (PLC) cho từng thiết bị cụ thể).

5. Hồ sơ tài liệu

- Mô tả về hệ thống hồ sơ tài liệu tại nhà máy (ví dụ hệ thống tài liệu điện tử, tài liệu bản cứng); và

- Khi các tài liệu và hồ sơ được bảo quản hoặc lưu trữ bên ngoài cơ sở sản xuất (bao gồm thông tin về cảnh giác được, nếu có): Danh mục các loại tài liệu/ hồ sơ; tên và địa chỉ của cơ sở lưu trữ thông tin, và dự tính khoảng thời gian cần thiết để truy xuất thông tin từ những hồ sơ tài liệu được lưu trữ bên ngoài đó.

6. Sản xuất

6.1. Các dạng sản phẩm được sản xuất:

Có thể tham chiếu đến các Phụ lục 1 và Phụ lục 2.

- Các dạng sản phẩm được sản xuất có thể bao gồm:

Danh mục các dạng bào chế của cả sản phẩm dùng cho người và sản phẩm dùng cho động vật được sản xuất tại nhà máy;

Danh mục các dạng bào chế của các sản phẩm thuốc thử nghiệm (investigational medicinal products - IMP) được sản xuất cho mục đích thử nghiệm lâm sàng. Trường hợp có sự khác biệt so với dạng bào chế sản xuất thuốc thương mại, phải bổ sung các thông tin về khu vực sản xuất và nhân sự chịu trách nhiệm cho các sản phẩm này;

- Các hoạt chất có độc tính cao hoặc hoạt chất nguy hiểm được xử lý (chẳng hạn các hoạt chất có dược tính mạnh và/ hoặc hoạt chất nhạy cảm);

- Các sản phẩm được sản xuất trên dây chuyền/khu vực riêng biệt hoặc được sản xuất theo chiến dịch, nếu có;

- Ứng dụng PAT, nếu có: chính sách tổng quan về các công nghệ có liên quan và các hệ thống vi tính hóa tương ứng.

6.2. Thẩm định quy trình

- Mô tả ngắn gọn về chính sách chung của cơ sở đối với thẩm định quy trình;
- Chính sách về tái chế hoặc tái sản xuất.

6.3. Quản lý nguyên vật liệu và lưu trữ bảo quản

- Các quy định và biện pháp để xử lý nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao bì, bán thành phẩm và thành phẩm, bao gồm cả quá trình lấy mẫu, biệt trữ, xuất xưởng và bảo quản;

- Các quy định xử lý nguyên liệu và sản phẩm bị trả về/bị loại.

7. Kiểm tra chất lượng

- Mô tả các hoạt động kiểm tra chất lượng được tiến hành tại nhà máy bao gồm các phép thử vật lý, hóa học, sinh học và vi sinh.

8. Phân phối, khiếu nại, sản phẩm không đạt chất lượng và thu hồi

8.1. Phân phối sản phẩm (các hoạt động thuộc trách nhiệm của cơ sở sản xuất)

- Các loại hình công ty (cơ sở bán buôn, cơ sở đứng tên đăng ký...) và địa chỉ tương ứng (nước hoặc khu vực kinh tế) của các cơ sở được cung ứng sản phẩm từ nhà máy;

- Mô tả hệ thống được sử dụng để có thể xác nhận khách hàng của nhà máy là các chủ thể có đủ điều kiện để tiếp nhận sản phẩm một cách hợp pháp;

- Mô tả ngắn gọn hệ thống đảm bảo các điều kiện môi trường thích hợp được duy trì trong quá trình phân phối thuốc, chẳng hạn như hệ thống theo dõi/ kiểm soát nhiệt độ;

- Các quy định về phân phối sản phẩm và biện pháp đảm bảo khả năng truy xuất thông tin về sản phẩm; và

- Các biện pháp để ngăn chặn nguy cơ các sản phẩm của nhà máy bị phân phối bởi các chuỗi cung ứng bất hợp pháp.

8.2. Khiếu nại, sản phẩm không đạt chất lượng và thu hồi

- Mô tả ngắn gọn về hệ thống xử lý các khiếu nại, sản phẩm không đạt chất lượng và thu hồi.

9. Tự thanh tra

- Mô tả ngắn gọn về hệ thống tự thanh tra của nhà máy, trong đó tập trung vào các tiêu chí sử dụng để lựa chọn các lĩnh vực được giám sát trong quá trình thanh tra theo kế hoạch, các áp dụng thực tế và hoạt động theo dõi sau thanh tra.

V. CÁC PHỤ LỤC CẦN CÓ KÈM THEO HỒ SƠ TỔNG THỂ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

1. Phụ lục 1: Bản copy Giấy đăng ký kinh doanh. Bản copy Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược/Giấy phép sản xuất dược phẩm còn hiệu lực (nếu có).

2. Phụ lục 2: Danh mục các dạng bào chế và sản phẩm được sản xuất, bao gồm cả tên chung quốc tế (INN) hoặc tên thường gọi (nếu có) của các hoạt chất được sử dụng.

3. Phụ lục 3: Bản copy Giấy chứng nhận GMP còn hiệu lực.

4. Phụ lục 4: Danh mục các nhà sản xuất và cơ sở kiểm nghiệm theo hợp đồng, bao gồm địa chỉ và thông tin liên lạc, văn bản mô tả chuỗi cung ứng cho các hoạt động đó.

5. Phụ lục 5: Sơ đồ tổ chức.

6. Phụ lục 6: Các bản vẽ khu vực sản xuất bao gồm đường đi của nguyên liệu và đường đi của nhân viên, Bản mô tả tổng quát quá trình sản xuất của mỗi dạng bào chế.

7. Phụ lục 7: Bản vẽ mô tả hệ thống xử lý nước.

8. Phụ lục 8: Danh mục các thiết bị sản xuất và kiểm nghiệm chính.