



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

download dari FARMASIINDUSTRI.COM

PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa untuk melindungi masyarakat dari peredaran obat yang tidak memenuhi persyaratan khasiat, keamanan, dan mutu perlu dilakukan registrasi obat sebelum diedarkan;
- b. bahwa ketentuan kriteria dan tata laksana registrasi obat sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 17 Tahun 2016 tentang Perubahan Kedua atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat perlu disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi terkini;

- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat;

- Mengingat :
1. Ordonansi Obat Keras (*Sterkwerkende Geneesmiddelen Ordonnantie, Staatsblad 1949:419*);
 2. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3671);
 3. Undang-Undang Nomor 8 Tahun 1999 tentang Perlindungan Konsumen (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1999 Nomor 42, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3821);
 4. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);
 5. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
 6. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
 7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/MENKES/PER/XI/2008 tentang Registrasi Obat sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1120/MENKES/PER/XII/2008 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat;
 8. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010 tentang Industri Farmasi sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 16 Tahun 2013 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor

1799/MENKES/PER/XII/2010 tentang Industri Farmasi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 442);

9. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.01.23.12.11.10217 Tahun 2011 tentang Obat Wajib Uji Ekivalensi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 120);
10. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.34.11.12.7542 Tahun 2012 tentang Pedoman Teknis Cara Distribusi Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 1268);
11. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 122);
12. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02001/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.21.4231 Tahun 2004 tentang Perubahan atas Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02001/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT.

BAB I
KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Kepala Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Registrasi Obat yang selanjutnya disebut Registrasi adalah prosedur pendaftaran dan evaluasi Obat untuk mendapatkan persetujuan.
2. Obat adalah obat jadi termasuk Produk Biologi, yang merupakan bahan atau paduan bahan digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
3. Produk Biologi adalah produk yang mengandung bahan biologi yang berasal dari manusia, hewan atau mikroorganisme yang dibuat dengan cara konvensional, antara lain ekstraksi, fraksinasi, reproduksi, kultivasi, atau melalui metode bioteknologi, antara lain fermentasi, rekayasa genetika, kloning, termasuk tetapi tidak terbatas pada enzim, antibodi monoklonal, hormon, sel punca, terapi gen, vaksin, produk darah, produk rekombinan DNA, dan imunoserum.
4. Kontrasepsi adalah Obat atau alat yang mengandung Obat yang tujuan penggunaannya untuk mencegah terjadinya konsepsi.
5. Narkotika adalah Obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman, baik sintetis maupun semisintetis, yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri dan dapat menimbulkan ketergantungan, yang dibedakan ke dalam golongan sebagaimana diatur dalam Undang-Undang tentang Narkotika.
6. Psikotropika adalah Obat baik alamiah maupun sintetis bukan Narkotika, yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat yang

menyebabkan perubahan khas pada aktifitas mental dan perilaku.

7. Izin Edar adalah bentuk persetujuan Registrasi untuk dapat diedarkan di wilayah Indonesia.
8. Pemilik Izin Edar adalah Pendaftar yang telah mendapatkan Izin Edar untuk Obat yang diajukan Registrasi.
9. Label adalah informasi yang dicantumkan pada kemasan.
10. Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur adalah informasi lengkap yang disetujui oleh Kepala Badan terkait deskripsi Obat, khasiat dan keamanan Obat dari data hasil uji klinik, dan informasi lain yang dianggap perlu serta berfungsi sebagai sumber informasi bagi petugas kesehatan dan menjadi acuan dalam penyusunan Informasi Produk untuk Pasien.
11. Informasi Produk adalah keterangan lengkap mengenai Obat yang disetujui oleh Kepala Badan, meliputi khasiat, keamanan, cara penggunaannya serta informasi lain yang dianggap perlu yang dicantumkan pada Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur dan/atau Informasi Produk untuk Pasien.
12. Informasi Produk untuk Pasien adalah informasi untuk pasien yang disetujui oleh Kepala Badan terkait khasiat, keamanan dan cara penggunaan Obat serta informasi lain yang dianggap perlu dengan menggunakan bahasa Indonesia yang mudah dimengerti dan dipahami oleh pasien.
13. Pendaftar adalah Industri Farmasi yang telah mendapatkan izin Industri Farmasi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
14. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin dari Menteri Kesehatan untuk melakukan kegiatan pembuatan Obat atau bahan Obat.
15. Industri Farmasi Dalam Negeri adalah Industri Farmasi yang berlokasi di wilayah Indonesia.
16. Registrasi Baru adalah Registrasi untuk Obat yang belum mendapatkan Izin Edar di Indonesia.

17. Registrasi Variasi adalah Registrasi perubahan pada aspek administratif, khasiat, keamanan, mutu, dan/atau Informasi Produk dan Label Obat yang telah memiliki Izin Edar di Indonesia.
18. Registrasi Variasi Major adalah Registrasi Variasi yang berpengaruh bermakna terhadap aspek khasiat, keamanan dan/atau mutu Obat.
19. Registrasi Variasi Minor adalah Registrasi Variasi yang tidak termasuk kategori Registrasi Variasi Major maupun Registrasi Variasi Notifikasi.
20. Registrasi Variasi Notifikasi adalah Registrasi Variasi yang berpengaruh minimal atau tidak berpengaruh sama sekali terhadap aspek khasiat, keamanan, dan/atau mutu Obat, serta tidak mengubah informasi pada Izin Edar.
21. Registrasi Ulang adalah Registrasi perpanjangan masa berlaku Izin Edar.
22. Produk Biosimilar adalah Produk Biologi dengan profil khasiat, keamanan, dan mutu yang similar/serupa dengan Produk Biologi yang telah disetujui.
23. Cara Pembuatan Obat yang Baik yang selanjutnya disingkat CPOB adalah cara pembuatan Obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu Obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan.
24. Zat Aktif adalah komponen Obat yang mempunyai efek farmakologis.
25. Eksipien adalah komponen Obat yang tidak mempunyai efek farmakologis.
26. Komposisi adalah susunan kualitatif dan kuantitatif Zat Aktif dalam Obat.
27. Formula adalah susunan kualitatif dan kuantitatif Zat Aktif dan Eksipien dalam Obat.
28. Obat Baru adalah Obat dengan Zat Aktif baru, bentuk sediaan baru, kekuatan baru atau kombinasi baru yang belum pernah disetujui di Indonesia.
29. Obat Generik Bermerek adalah Obat dengan nama dagang yang mengandung Zat Aktif dengan Komposisi, kekuatan,

bentuk sediaan, rute pemberian, indikasi dan posologi sama dengan Obat originator yang sudah disetujui di Indonesia.

30. Obat Generik adalah Obat dengan nama sesuai *International Nonproprietary Names Modified* yang ditetapkan Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) atau nama yang ditetapkan dalam program kesehatan nasional.
31. Obat Generik Pertama adalah Obat Generik yang pertama didaftarkan di Indonesia dengan Zat Aktif sama dengan Obat originator yang disetujui di Indonesia.
32. Obat Produksi Dalam Negeri adalah Obat yang dibuat atau dikemas primer oleh Industri Farmasi di Indonesia.
33. Pemberi Kontrak adalah Industri Farmasi yang melimpahkan pekerjaan pembuatan Obat berdasarkan kontrak.
34. Penerima Kontrak adalah Industri Farmasi yang menerima pekerjaan pembuatan Obat berdasarkan kontrak.
35. Obat Impor adalah Obat yang dibuat oleh industri farmasi di luar negeri dalam bentuk Produk Jadi atau Produk Ruahan dalam kemasan primer yang akan diedarkan di Indonesia.
36. Produk Jadi adalah produk yang telah melalui seluruh tahap proses pembuatan.
37. Produk Ruahan adalah bahan yang telah selesai diolah dan tinggal memerlukan kegiatan pengemasan untuk menjadi Obat.
38. Obat Kontrak adalah Obat yang pembuatannya dilimpahkan kepada Industri Farmasi lain.
39. Obat Lisensi adalah Obat yang dibuat oleh Industri Farmasi Dalam Negeri atas dasar Lisensi.
40. Lisensi adalah pelimpahan hak dan wewenang penggunaan hasil penelitian dan pengembangan yang menyangkut khasiat, keamanan, mutu dan alih teknologi dalam pembuatan, dan/atau penggunaan nama dagang serta penjualan suatu Obat.

41. Obat yang Dilindungi Paten adalah Obat yang mendapatkan perlindungan paten berdasarkan Undang-Undang Paten yang berlaku di Indonesia.
42. Obat Pengembangan Baru adalah Obat atau bahan Obat berupa molekul baru atau Formula baru, Produk Biologi/bioteknologi yang sedang dikembangkan dan dibuat oleh institusi riset atau Industri Farmasi di Indonesia dan/atau di luar negeri untuk digunakan dalam tahapan uji nonklinik dan/atau uji klinik di Indonesia dengan tujuan untuk mendapatkan Izin Edar di Indonesia.
43. *Orphan Drug* adalah Obat yang sangat dibutuhkan untuk pengobatan penyakit langka dan telah dibuktikan keamanan dan efektivitasnya.
44. Formulir adalah formulir registrasi.
45. Hari adalah hari kerja.
46. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

BAB II

PERSYARATAN DAN KRITERIA

Bagian Kesatu

Persyaratan

Pasal 2

- (1) Obat yang akan diedarkan di wilayah Indonesia wajib memiliki Izin Edar.
- (2) Untuk memperoleh Izin Edar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dilakukan Registrasi.
- (3) Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) diajukan oleh Pendaftar kepada Kepala Badan.

Pasal 3

- (1) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) diperuntukan bagi pemasukan Obat untuk penggunaan khusus.

- (2) Pemasukan Obat untuk penggunaan khusus sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Bagian Kedua

Kriteria

Pasal 4

- (1) Obat yang mendapat Izin Edar harus memenuhi kriteria berikut:
 - a. khasiat yang meyakinkan dan keamanan yang memadai dibuktikan melalui uji nonklinik dan uji klinik atau bukti-bukti lain sesuai dengan status perkembangan ilmu pengetahuan;
 - b. mutu yang memenuhi syarat sesuai dengan standar yang ditetapkan, termasuk proses produksi sesuai dengan CPOB dan dilengkapi dengan bukti yang sah; dan
 - c. Informasi Produk dan Label berisi informasi lengkap, objektif dan tidak menyesatkan yang dapat menjamin penggunaan Obat secara tepat, rasional dan aman.
- (2) Selain harus memenuhi kriteria sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Obat juga harus memenuhi kriteria sebagai berikut:
 - a. khusus untuk Psikotropika baru, harus memiliki keunggulan dibandingkan dengan Obat yang telah disetujui beredar di Indonesia; dan
 - b. khusus Obat program kesehatan nasional, harus sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan oleh instansi pemerintah penyelenggara program kesehatan nasional.

BAB III
KATEGORI REGISTRASI

Pasal 5

- (1) Registrasi terdiri atas:
 - a. Registrasi Baru;
 - b. Registrasi Variasi; dan
 - c. Registrasi Ulang.
- (2) Registrasi Baru sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a terdiri atas:
 - a. kategori 1: Registrasi Obat Baru dan Produk Biologi, termasuk Produk Biosimilar.
 - b. kategori 2: Registrasi Obat Generik dan Obat Generik Bermerek.
 - c. kategori 3: Registrasi sediaan lain yang mengandung Obat dengan teknologi khusus, dapat berupa *transdermal patch*, *implant*, dan *beads*.
- (3) Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b terdiri atas:
 - a. kategori 4: Registrasi Variasi Major.
 - b. kategori 5: Registrasi Variasi Minor.
 - c. kategori 6: Registrasi Variasi Notifikasi.
- (4) Registrasi Ulang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c masuk ke dalam kategori 7.

BAB IV
PERSYARATAN REGISTRASI

Bagian Kesatu
Nama Obat

Pasal 6

- (1) Nama Obat yang diregistrasi dapat menggunakan:
 - a. nama generik; atau
 - b. nama dagang.

- (2) Nama generik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a sesuai dengan *International Nonproprietary Names Modified* yang ditetapkan Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) atau nama yang ditetapkan dalam program kesehatan nasional.
- (3) Nama dagang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b merupakan nama yang diberikan oleh Pendaftar sebagai identitas Obat.
- (4) Pemberian nama dagang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b berdasarkan kajian mandiri dan menjadi tanggung jawab Pendaftar.
- (5) Kajian mandiri sebagaimana dimaksud pada ayat (4) mengacu pada Pedoman Umum Nama Obat sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (6) Dalam hal kajian mandiri sebagaimana dimaksud pada ayat (5) tidak sesuai dengan Pedoman Umum Nama Obat sebagaimana pada Lampiran I, usulan nama Obat tersebut tidak dapat disetujui.
- (7) Apabila di kemudian hari ada pihak lain yang lebih berhak atas nama Obat yang tercantum dalam Izin Edar sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan, Pendaftar harus mengganti nama Obat.

Bagian Kedua

Registrasi

Pasal 7

- (1) Registrasi dilakukan oleh Pendaftar dengan menyerahkan dokumen registrasi.
- (2) Obat yang diregistrasi berupa:
 - a. Obat Produksi Dalam Negeri; atau
 - b. Obat Impor.

Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri

Pasal 8

- (1) Pendaftar yang melakukan permohonan Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri harus memenuhi persyaratan sebagai berikut:
 - a. memiliki izin Industri Farmasi; dan
 - b. memiliki sertifikat CPOB yang masih berlaku sesuai dengan jenis dan bentuk sediaan yang diregistrasi.
- (2) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dan huruf b, untuk Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri yang dilakukan oleh calon Industri Farmasi yang sedang melakukan pembangunan.
- (3) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b, untuk Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri yang dilakukan oleh Industri Farmasi yang menambah fasilitas untuk bentuk sediaan baru atau Industri Farmasi yang melakukan perluasan fasilitas produksi.
- (4) Persyaratan Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan ayat (3) berupa rekomendasi berdasarkan hasil inspeksi pemenuhan persyaratan CPOB.
- (5) Dalam hal Registrasi dilakukan berdasarkan ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan ayat (3), Izin Edar akan diterbitkan setelah Pendaftar memenuhi persyaratan sebagaimana dimaksud pada ayat (1).

Bagian Keempat

Registrasi Obat Kontrak Produksi Dalam Negeri

Pasal 9

- (1) Registrasi Obat Kontrak produksi dalam negeri hanya dapat dilakukan oleh Pemberi Kontrak sebagai Pendaftar.

- (2) Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus memenuhi ketentuan sebagai berikut:
 - a. memiliki izin Industri Farmasi;
 - b. memiliki paling sedikit 1 (satu) fasilitas produksi yang telah memenuhi persyaratan CPOB; dan
 - c. memiliki dokumen perjanjian kontrak.
- (3) Industri Farmasi Pemberi Kontrak dan Industri Farmasi Penerima Kontrak bertanggung jawab terhadap aspek khasiat, keamanan, dan mutu Obat yang dikontrakkan, dengan penanggung jawab utama Industri Farmasi Pemberi Kontrak sebagai Pemilik Izin Edar.
- (4) Industri Farmasi Penerima Kontrak harus memiliki sertifikat CPOB yang masih berlaku sesuai dengan bentuk sediaan Obat yang akan diproduksi.
- (5) Industri Farmasi Penerima Kontrak tidak dapat mengalihkan pembuatan Obat yang dikontrakkan kepada pihak ketiga.

Pasal 10

- (1) Pembuatan Obat Kontrak produksi dalam negeri berupa:
 - a. seluruh tahapan pembuatan; atau
 - b. sebagian tahapan pembuatan.
- (2) Formula Obat Kontrak produksi dalam negeri sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa:
 - a. Formula dari Pemberi Kontrak; atau
 - b. Formula dari Penerima Kontrak.
- (3) Obat Kontrak produksi dalam negeri sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat diproduksi pada lebih dari 1 (satu) tempat produksi dengan memberikan justifikasi.
- (4) Obat Kontrak produksi dalam negeri sebagaimana dimaksud pada ayat (3) harus memiliki mutu yang sama, meliputi Formula dan spesifikasi produk.

Bagian Kelima
Registrasi Obat Impor

Pasal 11

- (1) Obat Impor berupa:
 - a. Obat Impor dalam bentuk Produk Ruahan; atau
 - b. Obat Impor dalam bentuk Produk Jadi.
- (2) Registrasi Obat Impor diutamakan untuk:
 - a. Obat program kesehatan nasional;
 - b. Obat penemuan baru; dan/atau
 - c. Obat yang dibutuhkan tetapi tidak dapat diproduksi di dalam negeri.

Pasal 12

Obat program kesehatan nasional sebagaimana dimaksud dalam Pasal 11 ayat (2) huruf a ditetapkan oleh instansi pemerintah penyelenggara program kesehatan nasional.

Pasal 13

- (1) Obat penemuan baru sebagaimana dimaksud dalam Pasal 11 ayat (2) huruf b terdiri atas:
 - a. Obat yang masih dalam perlindungan paten; atau
 - b. Obat originator.
- (2) Obat originator sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b merupakan Obat yang pertama kali diberi Izin Edar di Indonesia berdasarkan data lengkap khasiat, keamanan, dan mutu.

Pasal 14

- (1) Obat yang dibutuhkan tetapi tidak dapat diproduksi di dalam negeri sebagaimana dimaksud dalam Pasal 11 ayat (2) huruf c berupa:
 - a. Obat yang memerlukan teknologi dan fasilitas produksi khusus yang belum dimiliki Industri Farmasi di Indonesia;
 - b. Obat yang memerlukan teknologi dan fasilitas produksi khusus yang telah tersedia di Indonesia,

tetapi kapasitasnya tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan dalam negeri;

- c. Obat yang secara ekonomis tidak memungkinkan diproduksi di dalam negeri karena kebutuhannya dalam jumlah sedikit, dapat berupa Obat untuk penyakit langka (*Orphan Drug*) di Indonesia; atau
 - d. Obat yang diproduksi secara sentralistik di luar negeri oleh industri farmasi multinasional yang memiliki Industri Farmasi di Indonesia dengan menunjukkan perimbangan kegiatan ekspor dan impor.
- (2) Registrasi Obat Impor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dilengkapi dengan justifikasi bahwa Obat yang bersangkutan tidak dapat diproduksi di Indonesia.

Pasal 15

- (1) Registrasi Obat Impor hanya dapat dilakukan oleh Pendaftar yang mendapatkan persetujuan tertulis dari industri farmasi di luar negeri.
- (2) Dikecualikan dari ketentuan mendapatkan persetujuan tertulis dari industri farmasi di luar negeri sebagaimana dimaksud pada ayat (1) untuk Pendaftar yang merupakan afiliasi dari perusahaan induk.
- (3) Persetujuan tertulis sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus mencantumkan masa berlaku kerja sama.
- (4) Industri farmasi di luar negeri sebagaimana dimaksud pada ayat (1) wajib memiliki izin Industri Farmasi dan memenuhi persyaratan CPOB yang dibuktikan dengan:
 - a. izin industri farmasi dari otoritas negara setempat;
 - b. sertifikat CPOB yang masih berlaku atau dokumen lain yang setara yang dikeluarkan oleh otoritas pengawas Obat setempat dan/atau otoritas pengawas Obat negara lain; dan
 - c. laporan hasil inspeksi terakhir dan perubahan terkait paling lama 2 (dua) tahun yang dikeluarkan oleh otoritas pengawas Obat setempat dan/atau otoritas pengawas Obat negara lain.

- (5) Jika diperlukan, untuk memastikan pemenuhan persyaratan CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dapat dilakukan pemeriksaan setempat pada fasilitas pembuatan Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (6) Dalam hal Obat Impor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) yang sebagian atau seluruh tahapannya dilakukan oleh lebih dari 1 (satu) Industri Farmasi, seluruh tahapan pembuatan dimaksud harus memenuhi persyaratan sebagaimana dimaksud pada ayat (4).

Pasal 16

- (1) Registrasi Obat Impor sebagaimana dimaksud dalam Pasal 14 ayat (1) secara bertahap harus dilakukan alih teknologi untuk dapat diproduksi di dalam negeri.
- (2) Alih teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat berupa alih pengetahuan/kemampuan di bidang:
 - a. pengembangan produk;
 - b. teknik dan metode/proses produksi; dan/atau
 - c. pengawasan mutu.
- (3) Alih teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat diberikan kepada perwakilan industri farmasi luar negeri di Indonesia atau Industri Farmasi lain di Indonesia berdasarkan kesepakatan antara pemilik dan penerima teknologi.

Bagian Keenam

Registrasi Narkotika

Pasal 17

- (1) Registrasi Narkotika hanya dapat dilakukan oleh Pendaftar yang memiliki izin khusus untuk memproduksi Narkotika dari Menteri Kesehatan.
- (2) Registrasi Narkotika sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan persyaratan dan tata laksana Registrasi sebagaimana diatur dalam Peraturan Kepala Badan ini.

Bagian Ketujuh
Registrasi Obat Lisensi

Pasal 18

- (1) Registrasi Obat Lisensi dilakukan oleh Pendaftar yang telah mendapatkan penunjukan dari pemberi lisensi.
- (2) Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus memenuhi ketentuan:
 - a. memiliki izin Industri Farmasi;
 - b. memiliki sertifikat CPOB yang masih berlaku sesuai dengan jenis dan bentuk sediaan yang diregistrasi; dan
 - c. memiliki dokumen perjanjian lisensi.
- (3) Dokumen perjanjian lisensi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf c paling sedikit harus memuat:
 - a. informasi hal-hal yang dilisensikan; dan
 - b. masa berlaku lisensi.
- (4) Pemberi lisensi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat berupa:
 - a. Industri Farmasi di dalam negeri atau industri farmasi di luar negeri; atau
 - b. badan riset pemilik Formula dan teknologi di dalam atau di luar negeri.
- (5) Pemberi lisensi sebagaimana dimaksud pada ayat (4) harus memiliki bukti status sebagai Industri Farmasi atau badan riset.

Bagian Kedelapan
Registrasi Obat Khusus Ekspor

Pasal 19

- (1) Registrasi Obat khusus ekspor dilakukan oleh Pendaftar.
- (2) Obat khusus ekspor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) terdiri atas:
 - a. Obat Produksi Dalam Negeri yang ditujukan khusus ekspor; dan
 - b. Obat Impor khusus ekspor.

- (3) Pendaftar untuk Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri yang ditujukan khusus ekspor sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a harus memenuhi persyaratan sebagai berikut:
 - a. memiliki izin Industri Farmasi; dan
 - b. memiliki sertifikat CPOB yang masih berlaku sesuai dengan jenis dan bentuk sediaan yang diregistrasi.
- (4) Pendaftar untuk Registrasi Obat Impor khusus ekspor sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b harus memenuhi persyaratan sebagai berikut:
 - a. memiliki izin Industri Farmasi;
 - b. memiliki sertifikat CPOB yang masih berlaku sesuai dengan jenis dan bentuk sediaan yang diregistrasi; dan
 - c. mendapatkan persetujuan tertulis dari industri farmasi di luar negeri.
- (5) Obat khusus ekspor sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilarang diedarkan di wilayah Indonesia.

Bagian Kesembilan

Registrasi Obat yang Dilindungi Paten

Pasal 20

- (1) Registrasi Obat dengan Zat Aktif yang dilindungi paten di Indonesia hanya dapat dilakukan oleh:
 - a. Pendaftar pemilik hak paten; atau
 - b. Pendaftar yang ditunjuk oleh pemilik hak paten.
- (2) Hak paten sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dibuktikan dengan sertifikat paten.

Pasal 21

- (1) Registrasi Obat Generik Pertama dengan Zat Aktif yang masih dilindungi paten di Indonesia dapat diajukan oleh Pendaftar yang bukan pemilik hak paten sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

- (2) Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat mulai diajukan 5 (lima) tahun sebelum berakhirnya perlindungan paten.
- (3) Pendaftar Registrasi Obat Generik Pertama sebagaimana dimaksud pada ayat (1), harus menyerahkan dokumen sebagai berikut:
 - a. informasi tanggal berakhirnya masa perlindungan paten dari instansi yang berwenang; dan
 - b. data ekivalensi dan/atau data lain untuk menjamin kesetaraan khasiat, keamanan dan mutu.
- (4) Izin Edar terhadap pengajuan Registrasi Obat Generik Pertama sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diterbitkan setelah habis masa perlindungan paten.

Bagian Kesepuluh Registrasi Obat Pengembangan Baru


Pasal 22

- (1) Registrasi Obat dengan tahapan uji klinik yang dilakukan di Indonesia harus melalui penilaian Obat Pengembangan Baru.
- (2) Penilaian Obat Pengembangan Baru sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Bagian Kesebelas Registrasi Obat Generik

Pasal 23

- (1) Registrasi Obat Generik diajukan oleh Pendaftar menggunakan nama generik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 ayat (2).
- (2) Seluruh tahapan pembuatan Obat Generik dilakukan di dalam negeri.
- (3) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) untuk Obat yang sebagian tahapan pembuatan belum dapat dilakukan di dalam negeri.

- (4) Dalam hal Pendaftar sudah memiliki Obat Generik Bermerek dengan Zat Aktif yang sama, Obat Generik yang diregistrasi harus dibuat dengan Formula, sumber bahan baku, spesifikasi Obat, mutu, spesifikasi kemasan, proses produksi, dan menggunakan fasilitas produksi yang sama.
- (5) Spesifikasi sebagaimana dimaksud pada ayat (4) meliputi:
 - a. ukuran;
 - b. bentuk;
 - c. warna;
 - d. aroma; dan
 - e. rasa.
- (6) Label Obat Generik harus mencantumkan informasi sebagai berikut:
 - a. harga eceran tertinggi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan; dan
 - b. logo generik berwarna hijau menggunakan format sebagai berikut:

- (7) Logo generik sebagaimana dimaksud pada ayat (6) huruf b dicantumkan secara proporsional sesuai dengan ukuran kemasan.
- (8) Dalam hal Pendaftar mengajukan Registrasi Obat Generik dengan lebih dari 1 (satu) kekuatan Zat Aktif, pada kemasan harus dicantumkan kekuatan Zat Aktif setelah bentuk sediaan dengan ukuran huruf sesuai dengan ukuran huruf nama generik.

Bagian Kedua Belas
Registrasi *Orphan Drug*

Pasal 24

Ketentuan lebih lanjut mengenai Registrasi *Orphan Drug* diatur secara khusus dengan Peraturan Kepala Badan.

BAB V

TATA LAKSANA REGISTRASI

Bagian Kesatu

Umum

Pasal 25

- (1) Registrasi terdiri dari:
 - a. tahap praregistrasi; dan
 - b. tahap registrasi.
- (2) Permohonan praregistrasi dan registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diajukan oleh Pendaftar secara tertulis kepada Kepala Badan dengan melampirkan dokumen praregistrasi dan dokumen registrasi.
- (3) Permohonan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) diajukan dengan mengisi Formulir sesuai dengan contoh sebagaimana tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (4) Petunjuk pengisian Formulir sebagaimana dimaksud pada ayat (3) tercantum dalam Lampiran III yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (5) Dokumen praregistrasi dan dokumen registrasi harus menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.
- (6) Permohonan praregistrasi dan registrasi dapat diajukan secara elektronik sesuai dengan ketentuan yang berlaku.
- (7) Dalam hal Registrasi secara elektronik belum dapat dilaksanakan atau sistem elektronik tidak berfungsi, Registrasi dilakukan secara manual.

Pasal 26

- (1) Terhadap permohonan praregistrasi dan registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 25 ayat (1) dikenai biaya sebagai penerimaan negara bukan pajak sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Biaya sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dibayarkan paling lama 10 (sepuluh) Hari terhitung sejak

tanggal Surat Perintah Bayar-Layanan Publik (SPB-LP) diterbitkan.

- (3) Pendaftar wajib melakukan konfirmasi pembayaran SPB-LP dan menyerahkan dokumen praregistrasi atau dokumen registrasi paling lama 3 (tiga) Hari terhitung sejak tanggal pembayaran.
- (4) Dalam hal Pendaftar tidak melakukan konfirmasi pembayaran SPB-LP dan menyerahkan dokumen praregistrasi atau dokumen registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (3), permohonan dinyatakan batal.

Paragraf Kesatu

Dokumen Registrasi

Pasal 27

- (1) Dokumen registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 25 ayat (2) terdiri atas:
 - a. bagian I : dokumen administratif, Informasi Produk dan Label.
 - b. bagian II : dokumen mutu.
 - c. bagian III : dokumen nonklinik.
 - d. bagian IV : dokumen klinik.
- (2) Dokumen registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disusun sesuai dengan format *ASEAN Common Technical Dossier (ACTD)* dan mengacu pada tata cara penyusunan dokumen registrasi sebagaimana tercantum dalam Lampiran IV yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (3) Dokumen registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sesuai dengan contoh sebagaimana tercantum dalam Lampiran V yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (4) Dokumen registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan dokumen rahasia yang dipergunakan hanya untuk keperluan evaluasi oleh yang berwenang.

Pasal 28

- (1) Dokumen administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27 ayat (1) huruf a sesuai dengan contoh sebagaimana tercantum dalam Lampiran VI yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (2) Dokumen mutu sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27 ayat (1) huruf b tercantum dalam Lampiran VII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (3) Dokumen nonklinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27 ayat (1) huruf c tercantum dalam Lampiran VIII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (4) Dokumen klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27 ayat (1) huruf d tercantum dalam Lampiran IX yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.

Pasal 29

- (1) Dokumen Informasi Produk sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27 ayat (1) huruf a terdiri atas:
 - a. Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur; dan
 - b. Informasi Produk untuk Pasien.
- (2) Informasi Produk untuk Pasien sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b, untuk golongan Obat tanpa resep dokter harus disertakan pada kemasan terkecil, dapat berupa *catch cover*/amplop, blister, atau brosur yang melekat kuat pada kemasan terkecil, yang terbaca selama penggunaan Obat.
- (3) Dokumen Informasi Produk sebagaimana dimaksud pada ayat (1) paling sedikit harus mencantumkan informasi sebagaimana tercantum dalam Lampiran X yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.

Pasal 30

- (1) Dokumen Label sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27 ayat (1) huruf a meliputi etiket, strip/blister, ampul/vial, *catch cover*/amplop, dan bungkus luar.
- (2) Label sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus mencantumkan identitas yang mampu telusur untuk menjamin keabsahan produk.
- (3) Ketentuan lebih lanjut mengenai identitas yang mampu telusur untuk menjamin keabsahan produk sebagaimana dimaksud pada ayat (2) diatur dengan Peraturan Kepala Badan.
- (4) Informasi minimal yang harus dicantumkan pada Label sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran XI yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.

Pasal 31

- (1) Informasi Produk untuk Pasien sebagaimana dimaksud dalam Pasal 29 ayat (1) huruf b harus menggunakan bahasa Indonesia, huruf Latin, dan angka Arab.
- (2) Penggunaan bahasa selain bahasa Indonesia sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat dilakukan sepanjang tidak ada padanannya dalam bahasa Indonesia.
- (3) Selain menggunakan bahasa Indonesia sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Informasi Produk untuk Pasien dapat ditambahkan bahasa Inggris sesuai dengan informasi yang disetujui.
- (4) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) untuk Obat khusus ekspor.

Paragraf Kedua

Tanggung Jawab Pendaftar

Pasal 32

- (1) Pendaftar bertanggung jawab atas:
 - a. kelengkapan dokumen yang diserahkan;

- b. kebenaran dan keabsahan informasi yang tercantum dalam dokumen registrasi; dan
 - c. perubahan data dan Informasi Produk yang sedang dalam proses Registrasi atau sudah memiliki Izin Edar.
- (2) Tanggung jawab Pendaftar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dinyatakan secara tertulis dalam surat pernyataan tercantum dalam Lampiran XII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (3) Setiap perubahan data dan/atau Informasi Produk sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c harus mendapatkan persetujuan Kepala Badan.

Bagian Kedua Praregistrasi

Pasal 33

Permohonan praregistrasi Obat dilakukan untuk penapisan Registrasi meliputi penentuan kategori Registrasi, penentuan jalur evaluasi, penentuan biaya evaluasi, dan penentuan dokumen registrasi.

Pasal 34

Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 33 untuk:

- a. Registrasi Obat Generik kategori 2 produksi dalam negeri sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (2) huruf b;
- b. Registrasi Variasi kategori 4 yang tidak memerlukan uji klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (3) huruf a, kategori 5, dan kategori 6 sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (3) huruf b dan huruf c; dan
- c. Registrasi Ulang kategori 7 sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (4).

Pasal 35

Permohonan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 33 diajukan dengan:

- a. mengisi Formulir sebagaimana tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini;
- b. menyerahkan bukti pembayaran biaya praregistrasi; dan
- c. melampirkan dokumen sebagaimana tercantum dalam Lampiran XIII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.

Pasal 36

- (1) Hasil Praregistrasi (HPR) diterbitkan dalam jangka waktu paling lama 40 (empat puluh) Hari terhitung sejak diterimanya permohonan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 33.
- (2) HPR sebagaimana dimaksud pada ayat (1) bersifat mengikat dan berlaku selama 1 (satu) tahun sejak tanggal diterbitkan.
- (3) Dalam hal diperlukan tambahan data, permintaan tambahan data disampaikan secara tertulis kepada Pendaftar.
- (4) Dalam hal Pendaftar diberikan surat permintaan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (3), perhitungan jangka waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dihentikan (*clock off*) sampai Pendaftar menyampaikan tambahan data yang diminta.
- (5) Paling lama 20 (dua puluh) Hari terhitung sejak tanggal surat permintaan tambahan data, Pendaftar harus menyampaikan tambahan data.
- (6) Perhitungan waktu evaluasi akan dilanjutkan (*clock on*) setelah Pendaftar menyerahkan tambahan data secara lengkap.
- (7) Dalam hal Pendaftar tidak dapat menyampaikan tambahan data dalam jangka waktu 20 (dua puluh) Hari sebagaimana dimaksud pada ayat (5), Pendaftar dapat

mengajukan perpanjangan pemenuhan tambahan data 1 (satu) kali dengan dilengkapi justifikasi.

- (8) Dalam hal Pendaftar tidak dapat menyampaikan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (7), praregistrasi dinyatakan batal dan biaya yang sudah dibayarkan tidak dapat ditarik kembali.

Bagian Ketiga
Jalur Evaluasi

Pasal 37

- (1) Jalur evaluasi terdiri atas:
- a. jalur 7 (tujuh) Hari meliputi Registrasi Obat khusus ekspor;
 - b. jalur 10 (sepuluh) Hari meliputi Registrasi Ulang;
 - c. jalur 40 (empat puluh) Hari meliputi Registrasi Variasi Minor;
 - d. jalur 100 (seratus) Hari meliputi:
 - 1) Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi yang diindikasikan untuk terapi penyakit serius yang mengancam nyawa manusia (*life saving*), dan/atau mudah menular kepada orang lain, dan/atau belum ada atau kurangnya pilihan terapi lain yang aman dan efektif;
 - 2) Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi yang berdasarkan justifikasi diindikasikan untuk penyakit serius dan langka (*Orphan Drug*) di Indonesia;
 - 3) Registrasi Baru Obat Baru, Produk Biologi, Obat Generik, dan Obat Generik Bermerek ditujukan untuk program kesehatan nasional yang dilengkapi dengan dokumen penunjang kebutuhan program atau hasil prakualifikasi Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*);
 - 4) Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi yang telah melalui proses Obat Pengembangan

Baru yang dikembangkan oleh institusi riset atau Industri Farmasi di Indonesia, dibuat oleh Industri Farmasi di Indonesia dan sekurangnya 1 (satu) uji klinik dilakukan di Indonesia;

- 5) Registrasi Baru Obat Generik yang memiliki Formula, sumber bahan baku, spesifikasi Obat, mutu, spesifikasi kemasan, proses produksi, dan menggunakan fasilitas produksi yang sama dengan Obat Generik Bermerek yang telah disetujui;
 - 6) Registrasi Variasi Major indikasi baru/posologi baru untuk Obat yang ditujukan sebagaimana dimaksud pada angka 1) sampai dengan angka 4);
 - 7) Registrasi Variasi Major terkait mutu dan Informasi Produk.
- e. jalur 120 (seratus dua puluh) Hari meliputi Registrasi Baru Obat Baru dan Registrasi Variasi Major indikasi baru/posologi baru yang telah disetujui sekurangnya di 3 (tiga) negara dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik;
- f. jalur 150 (seratus lima puluh) Hari meliputi Registrasi Baru Obat Generik dan Obat Generik Bermerek yang tidak termasuk dalam jalur evaluasi sebagaimana dimaksud pada huruf d;
- g. jalur 300 (tiga ratus) Hari meliputi Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi serta Registrasi Variasi Major indikasi baru/posologi baru yang tidak termasuk dalam jalur evaluasi sebagaimana dimaksud pada huruf d dan huruf e.
- (2) Kriteria penetapan jalur 120 (seratus dua puluh) Hari sebagaimana tercantum pada ayat (1) huruf e mengacu sebagaimana tercantum dalam Lampiran XIII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.

Bagian Keempat
Registrasi Baru

Pasal 38

- (1) Permohonan Registrasi Baru diajukan dengan mengisi Formulir sebagaimana contoh tercantum dalam Lampiran II dan melampirkan dokumen registrasi.
- (2) Kelengkapan dokumen Registrasi Baru sebagaimana dimaksud pada ayat (1) mengacu sebagaimana tercantum dalam Lampiran XIV yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (3) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2), untuk Registrasi Obat khusus ekspor mengacu pada persyaratan sebagaimana tercantum dalam Lampiran XV yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.

Pasal 39

- (1) Selain harus melengkapi dokumen Registrasi Baru sebagaimana dimaksud dalam Pasal 38 ayat (2), untuk Registrasi Baru kategori 1 sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (2) huruf a, Pendaftar juga harus menyerahkan rencana manajemen risiko.
- (2) Ketentuan lebih lanjut mengenai penilaian rencana manajemen risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diatur dengan Peraturan Kepala Badan.

Bagian Kelima
Registrasi Variasi

Pasal 40

- (1) Perubahan terhadap Obat yang telah mendapatkan Izin Edar dapat berupa perubahan aspek administratif, khasiat, keamanan, mutu, dan/atau Informasi Produk dan Label.

- (2) Perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dilaporkan kepada Kepala Badan melalui mekanisme Registrasi Variasi.
- (3) Permohonan Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (3) diajukan dengan mengisi Formulir sebagaimana contoh tercantum dalam Lampiran II dan melampirkan dokumen Registrasi Variasi sesuai dengan perubahan yang diajukan mengacu sebagaimana tercantum dalam Lampiran XVI yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.

Pasal 41

- (1) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 40 ayat (1) untuk Registrasi Variasi Notifikasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (3) huruf c, Pendaftar dapat melakukan perubahan dan melaporkan kepada Kepala Badan paling lambat 6 (enam) bulan sejak dilakukan perubahan.
- (2) Jika perubahan yang dilaporkan tidak sesuai dengan jenis perubahan sebagaimana tercantum dalam Lampiran XVI huruf B angka 3, notifikasi tersebut ditolak dan Pendaftar harus melakukan Registrasi sesuai dengan kategori Registrasi Variasi yang ditetapkan.
- (3) Implementasi perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan melalui mekanisme pengendalian perubahan.
- (4) Terhadap perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat dilakukan verifikasi setempat dan Pendaftar harus dapat menunjukkan dokumentasi terkait perubahan yang diajukan.
- (5) Jika hasil verifikasi tidak sesuai dengan jenis perubahan notifikasi yang dilaporkan, notifikasi tersebut ditolak dan Pendaftar dapat dikenai sanksi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Bagian Keenam
Registrasi Ulang

Pasal 42

- (1) Registrasi Ulang diajukan paling cepat 12 (dua belas) bulan dan paling lambat 2 (dua) bulan sebelum berakhir masa berlaku Izin Edar.
- (2) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), permohonan Registrasi Ulang tanpa perubahan dapat diajukan paling lambat 1 (satu) bulan sebelum berakhir masa Izin Edar.
- (3) Permohonan Registrasi Ulang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (2) diajukan dengan mengisi Formulir sebagaimana contoh tercantum dalam Lampiran II dan melampirkan dokumen Registrasi Ulang sebagaimana tercantum dalam Lampiran XVII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (4) Perpanjangan Izin Edar sebagai persetujuan atas permohonan Registrasi Ulang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (2) berlaku sejak berakhir masa Izin Edar yang lama, sepanjang tidak terdapat:
 - a. perubahan Zat Aktif;
 - b. perubahan produsen Obat;
 - c. perubahan Pendaftar;
 - d. perubahan bentuk sediaan;
 - e. perubahan Formula;
 - f. perubahan jenis dan besar kemasan; dan/atau
 - g. pelanggaran terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (5) Dalam hal Registrasi Ulang terdapat perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (4) huruf a sampai dengan huruf f, Registrasi diproses sesuai dengan kategori Registrasi Variasi.
- (6) Obat yang tidak diregistrasi ulang sampai dengan jangka waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (2), dapat diajukan kembali sebagai Registrasi Baru dengan

mengikuti tata cara sebagaimana diatur dalam Pasal 25 sampai dengan Pasal 39.

Bagian Ketujuh
Contoh Obat dan Baku Pembanding

Pasal 43

Kepala Badan dapat mewajibkan kepada Pendaftar untuk menyerahkan contoh Obat, bahan Obat, dan baku pembanding sesuai dengan kebutuhan.

BAB VI
EVALUASI DAN PEMBERIAN KEPUTUSAN

Bagian Kesatu
Evaluasi

Pasal 44

- (1) Terhadap pengajuan permohonan Registrasi yang telah dinyatakan memenuhi kelengkapan dokumen sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27 ayat (1), dilakukan evaluasi.
- (2) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan penilaian terhadap aspek khasiat, keamanan, mutu, Informasi Produk, dan/atau Label sesuai dengan kriteria dan kategori Registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4 dan Pasal 5.
- (3) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan jalur evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 37.
- (4) Perhitungan waktu evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) sesuai dengan jalur evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 37 dihitung sejak dokumen registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27 ayat (1) diterima.

Pasal 45

- (1) Evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 44 dilakukan terhadap data khasiat dan keamanan berdasarkan pembuktian ilmiah dan pedoman penilaian khasiat keamanan oleh Tim Penilai Khasiat-Keamanan.
- (2) Tim Penilai Obat Nasional (TPON) melakukan pembahasan terhadap hasil evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan memberikan rekomendasi keputusan kepada Kepala Badan.
- (3) Dalam hal diperlukan klarifikasi dan/atau penjelasan teknis secara rinci terhadap dokumen registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 27 ayat (1), TPON dapat meminta klarifikasi kepada Pendaftar melalui dengar pendapat.
- (4) Untuk pelaksanaan dengar pendapat sebagaimana dimaksud pada ayat (3), Kepala Badan menyampaikan pemberitahuan secara tertulis kepada Pendaftar.
- (5) Kepala Badan menyampaikan keputusan hasil evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) secara tertulis kepada Pendaftar paling lama 30 (tiga puluh) Hari terhitung sejak pelaksanaan rapat berkala TPON.

Pasal 46

- (1) Evaluasi data mutu dilakukan oleh Tim Penilai Mutu sesuai dengan kriteria sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4 ayat (1) huruf b didasarkan pada kesahihan informasi dokumen dan data inspeksi CPOB terakhir.
- (2) Informasi dalam dokumen mutu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus menggunakan data sahih dan aktual, Formula sesuai dengan Formula yang akan dipasarkan, dan proses pembuatannya telah tervalidasi.
- (3) Jika diperlukan, untuk memastikan kesahihan informasi dokumen sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan pemeriksaan setempat di fasilitas pembuatan Obat (*in-situ*).

Pasal 47

- (1) Evaluasi Informasi Produk dan Label dilakukan oleh Tim Penilai Informasi Produk dan Label untuk memastikan bahwa informasi yang tercantum pada Informasi Produk dan Label sesuai dengan kriteria sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4 ayat (1) huruf c.
- (2) Evaluasi Informasi Produk dan Label sebagaimana dimaksud pada ayat (1) mengacu pada:
 - a. hasil evaluasi khasiat, keamanan, dan mutu sebagaimana dimaksud dalam Pasal 45 dan Pasal 46;
 - b. Informasi Produk Obat Baru yang telah disetujui oleh Kepala Badan; atau
 - c. standar informasi Obat yang ditetapkan oleh Kepala Badan.

Pasal 48

- (1) Dalam hal diperlukan tambahan data, Kepala Badan menyampaikan permintaan tambahan data secara tertulis kepada Pendaftar.
- (2) Pendaftar harus menyampaikan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (1) paling lama 100 (seratus) Hari terhitung sejak tanggal permintaan tambahan data.
- (3) Dalam hal Pendaftar tidak dapat menyampaikan tambahan data dalam jangka waktu 100 (seratus) Hari sebagaimana dimaksud pada ayat (2), Pendaftar dapat mengajukan perpanjangan pemenuhan tambahan data 1 (satu) kali dengan dilengkapi justifikasi.
- (4) Dalam hal diperlukan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (1), perhitungan waktu evaluasi dihentikan (*clock off*).
- (5) Perhitungan waktu evaluasi akan dilanjutkan (*clock on*) setelah Pendaftar menyerahkan tambahan data secara lengkap.
- (6) Dalam hal Pendaftar tidak dapat memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan ayat (3),

Registrasi dinyatakan batal dan biaya yang sudah dibayarkan tidak dapat ditarik kembali.

- (7) Registrasi yang dinyatakan batal sebagaimana dimaksud pada ayat (6), dapat diajukan kembali dengan mengikuti tata cara sebagaimana diatur dalam Pasal 25 sampai dengan Pasal 43.

Bagian Kedua Pemberian Keputusan

Pasal 49

- (1) Keputusan Kepala Badan terhadap Registrasi diberikan dengan mempertimbangkan:
 - a. hasil evaluasi dokumen registrasi dan/atau rekomendasi TPON/Tim Penilai Khasiat-Kemamanan/Tim Penilai Mutu/Tim Penilai Informasi Produk dan Label; dan/atau
 - b. hasil pemeriksaan setempat di fasilitas pembuatan Obat (*in-situ*).
- (2) Keputusan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa:
 - a. pemberian persetujuan; atau
 - b. penolakan.
- (3) Pemberian persetujuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a hanya diberikan kepada Pendaftar yang memenuhi persyaratan administrasi dan ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4.
- (4) Penolakan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b diberikan jika dokumen registrasi tidak memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4.

Paragraf Kesatu Persetujuan

Pasal 50

- (1) Sebelum diterbitkan persetujuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 49 ayat (2) huruf a dapat diterbitkan surat pemberitahuan persetujuan (*approvable letter*).

- (2) Dalam hal diterbitkan surat pemberitahuan persetujuan (*approvable letter*) sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Pendaftar dapat:
 - a. melakukan pembuatan Obat skala komersial; atau
 - b. melaksanakan pemasukan Obat Impor.
- (3) Dalam hal Pendaftar melaksanakan pemasukan Obat Impor sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b, persyaratan harus memiliki Izin Edar dapat menggunakan surat pemberitahuan persetujuan (*approvable letter*) untuk penerbitan surat keterangan impor atau surat persetujuan impor.
- (4) Surat pemberitahuan persetujuan (*approvable letter*) sebagaimana dimaksud pada ayat (1) bukan dimaksudkan sebagai pengganti Izin Edar dan hanya dapat digunakan untuk 1 (satu) kali pemasukan.
- (5) Surat pemberitahuan persetujuan (*approvable letter*) sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berlaku dalam jangka waktu paling lama 2 (dua) tahun terhitung sejak tanggal surat pemberitahuan diterbitkan.

Pasal 51

- (1) Persetujuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 49 ayat (2) huruf a diberitahukan secara tertulis kepada Pendaftar berupa:
 - a. Izin Edar;
 - b. persetujuan khusus ekspor; atau
 - c. persetujuan Registrasi Variasi.
- (2) Izin Edar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a diterbitkan apabila hasil pembuatan Obat skala komersial memenuhi persyaratan atau telah menyerahkan bukti pemasukan Obat Impor.

Pasal 52

- (1) Persetujuan Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 51 ayat (1) huruf c berupa:
 - a. Izin Edar baru; atau

- b. surat persetujuan Registrasi Variasi yang merupakan adendum Izin Edar.
- (2) Persetujuan Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) wajib dilaksanakan paling lambat 6 (enam) bulan sejak tanggal persetujuan diterbitkan.
 - (3) Persetujuan lama masih dapat diproduksi paling lama 6 (enam) bulan setelah diterbitkannya persetujuan baru selama persetujuan baru belum dilaksanakan.
 - (4) Obat sesuai dengan persetujuan lama yang diproduksi sebelum pelaksanaan persetujuan Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dapat diedarkan sepanjang masih memenuhi persyaratan mutu.
 - (5) Pendaftar wajib melaporkan jumlah, nomor bets, dan tanggal kedaluwarsa bets terakhir yang diedarkan sebelum pelaksanaan Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud pada ayat (3) kepada Kepala Badan.
 - (6) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) sampai dengan ayat (4) untuk perubahan:
 - a. Pendaftar; atau
 - b. terkait pengetatan aspek keamanan sebagai tindak lanjut hasil pengawasan, dilaksanakan sesuai dengan ketentuan yang ditetapkan.

Paragraf Kedua

Penolakan

Pasal 53

- (1) Kepala Badan menyampaikan penolakan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 49 ayat (2) huruf b secara tertulis kepada Pendaftar.
- (2) Dalam hal permohonan Registrasi ditolak, biaya Registrasi yang telah dibayarkan tidak dapat ditarik kembali.
- (3) Registrasi yang ditolak sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dapat diajukan kembali dengan mengikuti tata cara sebagaimana diatur dalam Pasal 25 sampai dengan Pasal 43.

Bagian Ketiga
Peninjauan Kembali

Pasal 54

- (1) Dalam hal adanya keberatan terhadap keputusan penolakan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 49 ayat (2) huruf b, Pendaftar dapat mengajukan permohonan peninjauan kembali secara tertulis kepada Kepala Badan.
- (2) Peninjauan kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat diajukan dalam jangka waktu paling lama 6 (enam) bulan terhitung sejak tanggal surat penolakan dan hanya dapat dilakukan 1 (satu) kali.

Pasal 55

Dalam hal adanya keberatan terhadap hasil evaluasi khasiat dan keamanan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 49 ayat (1) huruf a, Pendaftar dapat mengajukan permohonan peninjauan kembali secara tertulis kepada Kepala Badan paling lama 20 (dua puluh) Hari terhitung sejak tanggal surat pemberitahuan hasil evaluasi khasiat dan keamanan dan hanya dapat dilakukan 1 (satu) kali.

Pasal 56

- (1) Permohonan peninjauan kembali sebagaimana dimaksud dalam Pasal 54 dan Pasal 55 dapat dilakukan melalui mekanisme dengar pendapat dan/atau menyerahkan dokumen berupa data baru dan/atau data yang sudah pernah diajukan dengan dilengkapi justifikasi.
- (2) Pembahasan terhadap permohonan peninjauan kembali sebagaimana dimaksud dalam Pasal 54 dan Pasal 55 dilakukan paling lama 100 (seratus) Hari terhitung sejak dokumen diterima.

Bagian Keempat
Pengajuan Kembali Registrasi

Pasal 57

- (1) Dalam hal Registrasi ditolak, Pendaftar dapat mengajukan permohonan Registrasi kembali dengan mengikuti tata cara sebagaimana diatur dalam Pasal 25 sampai dengan Pasal 43.
- (2) Dalam hal Registrasi ditolak karena alasan tidak memenuhi kriteria khasiat dan keamanan, selain harus mengikuti ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), pengajuan kembali Registrasi hanya dapat diajukan dengan data baru dan paling cepat 1 (satu) tahun setelah tanggal surat penolakan.

BAB VII

MASA BERLAKU IZIN EDAR

Pasal 58

- (1) Izin Edar dan persetujuan khusus ekspor berlaku paling lama 5 (lima) tahun selama memenuhi ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Dalam hal Izin Edar tidak diregistrasi ulang sebagaimana dimaksud dalam Pasal 42 ayat (1) dan ayat (2), Obat tidak dapat diproduksi dan/atau diedarkan, dan yang sudah beredar wajib dilakukan penarikan kembali.
- (3) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), untuk Registrasi Obat berdasarkan perjanjian/ penunjukan dengan masa kerja sama kurang dari 5 (lima) tahun, masa berlaku Izin Edar sesuai dengan masa berlaku kerja sama dalam dokumen perjanjian.
- (4) Obat yang telah habis masa berlaku Izin Edarnya dapat diperpanjang selama memenuhi kriteria sebagaimana diatur dalam Pasal 42.

Pasal 59

Dalam hal perjanjian/penunjukan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 58 ayat (3) dihentikan sebelum masa Izin Edar berakhir, Izin Edar Obat yang bersangkutan dinyatakan batal.

BAB VIII

PELAKSANAAN IZIN EDAR

Pasal 60

- (1) Industri Farmasi yang telah mendapatkan Izin Edar wajib membuat dan mengirimkan laporan produksi atau laporan pemasukan Obat Impor kepada Kepala Badan.
- (2) Laporan produksi atau laporan pemasukan Obat Impor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (3) Laporan produksi atau laporan pemasukan Obat Impor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tidak menghapuskan kewajiban bagi Industri Farmasi untuk menyampaikan laporan lain sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 61

- (1) Pemilik Izin Edar Obat wajib melakukan pemantauan khasiat, keamanan dan mutu Obat selama Obat diedarkan dan melaporkan hasilnya kepada Kepala Badan.
- (2) Pemantauan khasiat, keamanan, dan mutu Obat selama Obat diedarkan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB IX

PENILAIAN KEMBALI

Pasal 62

- (1) Terhadap Obat yang telah diberikan Izin Edar dapat dilakukan penilaian kembali.

- (2) Penilaian kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan jika berdasarkan hasil pemantauan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 61 ayat (2) terdapat data dan informasi terkini mengenai khasiat, keamanan, dan mutu Obat.
- (3) Pelaksanaan penilaian kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (1) mengacu sebagaimana tercantum dalam Lampiran XVIII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Kepala Badan ini.
- (4) Keputusan terhadap hasil penilaian kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (2) berupa:
 - a. perubahan Label;
 - b. perbaikan Komposisi/Formula;
 - c. pemberian batasan penggunaan;
 - d. perubahan penggolongan Obat;
 - e. penarikan Obat dari peredaran; dan/atau
 - f. pembekuan Izin Edar/pencabutan Izin Edar.
- (5) Keputusan sebagaimana dimaksud pada ayat (4) disampaikan secara tertulis kepada Pemilik Izin Edar untuk ditindaklanjuti.

BAB X

SANKSI

Pasal 63

- (1) Pelanggaran terhadap ketentuan dalam Peraturan Kepala Badan ini dapat dikenai sanksi administratif berupa:
 - a. peringatan tertulis;
 - b. pembatalan proses Registrasi;
 - c. pembekuan Izin Edar Obat;
 - d. pencabutan Izin Edar Obat; dan/atau
 - e. larangan untuk melakukan pendaftaran selama 2 (dua) tahun.

- (2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b dan/atau huruf e dapat dikenai berdasarkan atau dalam hal:
 - a. tidak memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4;
 - b. tidak memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 32 ayat (1) huruf b; dan/atau
 - c. data tidak sah sebagaimana dimaksud dalam Pasal 46.
- (3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c dan/atau huruf d dapat dikenai berdasarkan atau dalam hal:
 - a. tidak melaksanakan kewajiban sebagaimana dimaksud dalam Pasal 60 ayat (1) dan ayat (2);
 - b. izin Industri Farmasi Pemilik Izin Edar dicabut; dan/atau
 - c. Pemilik Izin Edar melakukan pelanggaran di bidang produksi, distribusi, promosi, dan/atau Label Obat.

BAB XI

KETENTUAN LAIN-LAIN

Pasal 64

- (1) Untuk menjamin kestabilan Obat dalam bentuk sediaan oral padat, registrasi Obat dengan kemasan botol berisi paling banyak 100 (seratus) butir.
- (2) Registrasi Obat dengan kemasan botol sebagaimana dimaksud pada ayat (1) hanya dapat dilakukan untuk Obat dengan Zat Aktif yang stabil.

Pasal 65

Jika Pendaftar melakukan Registrasi yang memiliki lebih dari 1 (satu) kekuatan Zat Aktif, maka harus memiliki perbedaan spesifikasi antara lain ukuran, bentuk, dan/atau warna.

BAB XII
KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 66

Registrasi yang telah diajukan sebelum berlakunya Peraturan Kepala Badan ini, tetap diproses berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 17 Tahun 2016 tentang Perubahan Kedua atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat.

BAB XIII
KETENTUAN PENUTUP

Pasal 67

Pada saat Peraturan Kepala Badan ini mulai berlaku:

1. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 634);
2. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 3 Tahun 2013 tentang Perubahan atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 540);
3. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 17 Tahun 2016 tentang Perubahan Kedua atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 1140);

dicabut dan dinyatakan tidak berlaku lagi.

Pasal 68

Peraturan Kepala Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Kepala Badan ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 24 November 2017

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 24 November 2017

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

WIDODO EKATJAHJANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2017 NOMOR 1692

LAMPIRAN I
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

PEDOMAN UMUM NAMA OBAT

Nama Obat harus memperhatikan ketentuan sebagai berikut:

1. Nama dagang harus objektif dan tidak menyesatkan.
2. Nama dagang yang sama hanya dapat digunakan oleh satu Industri Farmasi Pemilik Izin Edar untuk Obat dengan Zat Aktif, indikasi, dan golongan yang sama.
3. Nama dagang tidak boleh menggunakan seluruhnya atau potongan nama generik dari Zat Aktif yang tidak dikandung.
4. Nama dagang tidak boleh sama atau sangat mirip dalam hal bunyi atau penulisan dengan nama dagang Obat yang telah terdaftar dengan Zat Aktif yang berbeda.
5. Nama dagang golongan Obat tanpa resep dokter yang mengandung paling sedikit satu Zat Aktif yang sama dan/atau kelas terapi yang sama dapat menggunakan nama dagang yang sama sebagai nama payung.
6. Nama dagang tidak boleh menggunakan nama yang sama atau mirip dengan Obat yang sudah dibatalkan izin edarnya karena masalah keamanan, penyalahgunaan, dan pelanggaran lainnya.


KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN II
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

FORMULIR REGISTRASI

	BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA				
	FORMULIR REGISTRASI OBAT DAN PRODUK BIOLOGI				
DOKUMEN RAHASIA					
Diisi Oleh Badan POM					
No. Pendaftaran	<input type="text"/>				
Tanggal Penerimaan	<input type="text"/>	Kode Evaluasi <input type="text"/>			
	<i>dd / mm / yyyy</i>	Subkode Evaluasi <input type="text"/>			
A. URAIAN OBAT ^{#)}					
Kategori registrasi	<input type="checkbox"/>				
Jenis obat ^{*)}	Baru <input type="checkbox"/>	Generik <input type="checkbox"/> Produk Biologi <input type="checkbox"/>			
Jenis Produk ^{*)}	Produk Tunggal <input type="checkbox"/>	Produk Kombinasi <input type="checkbox"/> Produk <i>Combipack</i> <input type="checkbox"/>			
Golongan obat ^{*)}	Keras <input type="checkbox"/>	Bebas <input type="checkbox"/> Bebas Terbatas <input type="checkbox"/> Narkotika <input type="checkbox"/> Psikotropika <input type="checkbox"/>			
Nama Obat	<input type="text"/>				
Bentuk Sediaan	<input type="text"/>	Kekuatan <input type="text"/> Satuan ukuran <input type="text"/>			
Kelas Terapi	<input type="text"/>	Kode ATC <input type="text"/>			
Kemasan (Jenis dan Deskripsi)	<input type="text"/>				
Besar Kemasan	<input type="text"/>				
<small>^{*)} : Pilih salah satu</small>					
Bentuk Sediaan, Kekuatan, Kemasan lain					
Bentuk Sediaan	Kekuatan	Jenis Kemasan	Besar Kemasan	NIE ^{*)}	Masa Berlaku NIE
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<small>^{*)} : NIE : Nomor Izin Edar</small>					
B. KETERANGAN LENGKAP PENDAFTAR ^{#)}					
Nama Pendaftar	<input type="text"/>				
Alamat Pendaftar	Nama jalan dan nomor	Kota	Negara		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Alamat Surat-menyurat	Nama jalan dan nomor	Kota	Negara		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
	Nomor telepon & fax	<i>E-mail</i>			
	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
C. STATUS PRODUKSI ^{#)}					
Status Produksi ^{*)}	Produksi dalam negeri <input type="checkbox"/>	Produksi sendiri <input type="checkbox"/>			
		Produksi berdasarkan kontrak <input type="checkbox"/>			
		Produksi berdasarkan lisensi <input type="checkbox"/>			

Impor

Obat ditujukan hanya untuk ekspor *) Ya Tidak

Nama Pemberi Lisensi

Alamat Pemberi Lisensi Nama jalan dan nomor Kota Negara

Produsen

Nama	Alamat	SMF **)	CPOB	Fungsi/Peran
Nama jalan dan nomor	Kota	Negara		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

*) : Pilih salah satu **) : Tanda terima penyerahan

D. FORMULA #)

1. Zat Aktif

Satuan Dosis

CAS NO.	Nama	Jumlah	Satuan	Sumber hewan/manusia	Produsen	DMF**)	Negara Produsen
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Eksipien

CAS NO.	Nama	Jumlah	Satuan	Sumber hewan/manusia	Fungsi	Produsen	Negara Produsen
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

3. Pelarut

CAS NO.	Nama	Jumlah	Satuan	Sumber hewan/manusia	Produsen	Negara Produsen
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**) : Diisi bila DMF dipersyaratkan dan tersedia.

E. INFORMASI OBAT

Pemerian obat ###

Spesifikasi dan Metode Analisis Obat ###

Spesifikasi Obat	Metode Analisis Obat
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Indikasi #)

Posologi #)

Rute Pemberian Obat #)

F. INFORMASI PRAREGISTRASI

Hasil Praregistrasi (HPR)*) Ada Tidak

Tanggal Penerbitan HPR

Kategori Registrasi

Biaya Evaluasi Terbilang

Jalur Evaluasi *) 300 HK 150 HK 120 HK 100 HK 40 HK 10 HK 7 HK

*) : Pilih salah satu

G. CARA PENYIMPANAN DAN BATAS KEDALUWARSA

Cara Penyimpanan	<input type="text"/>
Batas Kedaluwarsa	<input type="text"/>
Batas Kedaluwarsa setelah kemasan dibuka/rekonstitusi *)	<input type="text"/>

*) : Diisi untuk bentuk sediaan tertentu, misalnya tetes mata (setelah kemasan dibuka) atau serbuk liofilisasi untuk rekonstitusi (setelah obat di rekonstitusi)

H. STATUS REGISTRASI DI NEGARA LAIN *) ##)

Negara	Status Registrasi	Tanggal Persetujuan	Golongan Obat
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

*) : Diisi hanya untuk Obat Baru, Produk Biologi dan Obat Generik Impor

I. INFORMASI PATEN *) ##)

Judul Paten	Nomor Penerimaan Paten	Tanggal Penerimaan Paten
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

*) : Jika ada

J. RIWAYAT REGISTRASI ##)

Kategori registrasi	Tanggal Pengajuan	Tanggal Persetujuan	NIE	Masa Berlaku NIE
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

K. KETERANGAN SISTEM PENOMORAN BETS

<input type="text"/>

L. INFORMASI HARGA

Kemasan	HNA *)	HET **)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

*) : HNA : Harga Netto Apotek
**) : HET : Harga Eceran Tertinggi

M. KOMITMEN YANG HARUS DIPENUHI

<input type="text"/>

N. DOKUMEN TEKNIS

Jenis Format Dokumen *)	ACTD <input type="checkbox"/>	ICH CTD <input type="checkbox"/>	Jumlah ordner/map	Jumlah Salinan
BAGIAN I	: Dokumen Administratif dan Informasi Produk		<input type="text"/>	<input type="text"/>
BAGIAN II	: Dokumen Mutu		<input type="text"/>	<input type="text"/>
BAGIAN III	: Dokumen Nonklinik		<input type="text"/>	<input type="text"/>
BAGIAN IV	: Dokumen Klinik		<input type="text"/>	<input type="text"/>

*) : Pilih salah satu

O. KETERANGAN PETUGAS REGISTRASI

Nama	<input type="text"/>
Jabatan	<input type="text"/>
Alamat	<input type="text"/>
Nomor telepon & fax	<input type="text"/>

Nomor telepon genggam	
E-mail	

Keterangan:

1. #) : Harus diisi pada saat pengajuan praregistrasi dan tidak dapat diperbaharui pada saat pengajuan Registrasi.
##) : Diisi pada saat pengajuan praregistrasi dan dapat diperbaharui pada saat pengajuan Registrasi.
2. Untuk Registrasi Variasi dan Registrasi Ulang yang diajukan bersamaan dengan perubahan tertentu, seluruh informasi yang tercantum dalam Formulir Registrasi harus diisi sesuai dengan yang telah disetujui, kecuali untuk bagian yang akan dilakukan perubahan maka informasi dapat diperbaharui.
3. Untuk Registrasi Ulang, seluruh informasi yang tercantum dalam Formulir Registrasi harus diisi sesuai dengan yang telah disetujui.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN III
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

PETUNJUK PENGISIAN FORMULIR REGISTRASI

A. URAIAN OBAT #)

1. Kategori Registrasi

Diisi sesuai kategori Registrasi yang diajukan atau sesuai yang tercantum pada Hasil Praregistrasi (HPR).

2. Jenis Obat

Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan sesuai jenis Obat yang didaftarkan, yaitu Obat Baru, Obat Generik (untuk Obat Generik dan Obat Generik Bermerek) atau Produk Biologi (untuk Produk Biologi dan Produk Biosimilar).

3. Jenis Produk

Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan sesuai jenis produk, yaitu:

- a. Produk Tunggal, jika produk hanya terdiri dari Obat saja;
- b. Produk Kombinasi, jika produk terdiri dari Obat dan pelarut atau alat bantu penggunaan Obat (misalnya *syringe, aerosol, spray, implant*); atau
- c. Produk *Combipack*, jika produk terdiri dari dua atau tiga Obat yang dikemas dalam satu kemasan dengan tujuan untuk diberikan ke pasien secara bersamaan.

4. Golongan Obat

Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan sesuai golongan Obat, yaitu Obat Keras, Obat Bebas, Obat Bebas Terbatas, Narkotika atau Psikotropika.

5. Nama Obat

Diisi dengan nama Obat yang didaftarkan.

6. Bentuk sediaan, kekuatan dan satuan ukuran

Bentuk sediaan dicantumkan terperinci dilengkapi dengan kekuatan sediaan dan satuan ukuran. Contoh: tablet salut gula 5 mg.

6.1. Bentuk sediaan:

Aerosol foam, aerosol metered dose, aerosol spray, oral spray, buscal spray, transdermal spray, topical spray, serbuk spray, eliksir, emulsi, enema, gas, gel, gel mata, granul effervescent, granula, intra uterine device (IUD), implant, kapsul, kapsul lunak, kapsul pelepasan lambat, kaplet, kaplet salut selaput, kaplet salut enterik, kaplet salut gula, kaplet pelepasan lambat, kaplet pelepasan cepat, kaplet kunyah, kaplet kunyah salut selaput, krim, krim lemak, larutan, larutan inhalasi, larutan injeksi, infus, obat kumur, ovula, pasta, pil, patch, pessary, salep, salep

mata, sampo, semprot hidung, serbuk *aerosol*, serbuk oral, serbuk inhaler, serbuk injeksi, serbuk injeksi liofilisasi, serbuk infus, serbuk obat luar/serbuk tabur, serbuk steril, serbuk *effervescent*, sirup, sirup kering, sirup kering pelepasan lambat, *subdermal implants*, supositoria, suspensi, suspensi injeksi, suspensi/cairan obat luar, cairan steril, cairan mata, cairan diagnostik, tablet, tablet *effervescent*, tablet hisap, tablet kunyah, tablet pelepasan cepat, tablet lepas lambat, tablet disintegrasi oral, tablet dispersibel, tablet cepat larut, tablet salut gula, tablet salut enterik, tablet salut selaput, tablet sublingual, tablet sublingual pelepasan lambat, tablet vaginal, tablet lapis, tablet lapis lepas lambat, *chewing gum*, tetes mata, tetes hidung, tetes telinga, tetes oral (*oral drops*), tetes mata dan telinga, *transdermal*, *transdermal urethral*, *tulle*/plester obat, *vaginal cream*, *vaginal gel*, *vaginal douche*, *vaginal ring*, atau *vaginal tissue*.

6.2. Kekuatan sediaan:

Kekuatan sediaan dapat dinyatakan dengan bobot atau volume untuk:

- 6.2.1. tiap satu satuan bentuk sediaan untuk tablet, kapsul, pil, supositoria dan ovula.
- 6.2.2. tiap g atau % b/b untuk salep dan krim.
- 6.2.3. tiap mL atau tiap kemasan untuk larutan injeksi.
- 6.2.4. tiap kemasan dalam g atau mg untuk serbuk injeksi.
- 6.2.5. tiap 5 mL atau 15 mL untuk sirup, suspensi, emulsi, eliksir, obat kumur.
- 6.2.6. tiap mL atau % b/v untuk obat tetes.
- 6.2.7. tiap kemasan untuk serbuk pemakaian oral.
- 6.2.8. tiap g untuk serbuk pemakaian luar.
- 6.2.9. tiap dosis untuk *aerosol*/inhalasi/semprot dan sebagainya.
- 6.2.10. tiap satuan luas permukaan atau tiap satuan bobot untuk kasa atau plester.
- 6.2.11. tiap unit takaran/dosis bagi Produk Biologi.

6.3. Satuan ukuran:

Kadar Zat Aktif dan Eksiipien dinyatakan dengan satuan ukuran:

- | | | |
|---------|---|------------------------------|
| 6.3.1. | Kilogram | disingkat kg |
| 6.3.2. | Gram | disingkat g |
| 6.3.3. | Miligram | disingkat mg |
| 6.3.4. | Mikrogram | disingkat mcg |
| 6.3.5. | Liter | disingkat L |
| 6.3.6. | Mililiter | disingkat mL |
| 6.3.7. | Sentimeter | disingkat cm |
| 6.3.8. | Gram ekuivalen | disingkat grek |
| 6.3.9. | Miligram ekuivalen | disingkat mgrek |
| 6.3.10. | Unit internasional | disingkat IU |
| 6.3.11. | Micromole | disingkat mcmol |
| 6.3.12. | Mole | disingkat mol |
| 6.3.13. | Nanogram | disingkat ng |
| 6.3.14. | Sentimeter persegi | disingkat cm ² |
| 6.3.15. | <i>Colony forming units</i> | disingkat CFU |
| 6.3.16. | <i>Plaque forming units</i> | disingkat PFU |
| 6.3.17. | <i>Cell Culture Infectious Dose 50%</i> | disingkat CCID ₅₀ |

7. Kelas Terapi dan Kode ATC

Diisi sesuai *WHO Anatomical Therapeutic Chemical Code* yang diterbitkan oleh *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (www.whocc.no/atc_ddd_index/).

8. Kemasan (Jenis dan Deskripsi)

Pada kolom pertama dicantumkan jenis kemasan, misalnya blister, ampul, vial, botol, dan lain-lain.

Pada kolom kedua dicantumkan deskripsi dan komposisi kemasan primer secara spesifik, termasuk jenis bahan, warna, ukuran dan sebagainya, misalnya:

- Vial, kaca borosilikat coklat 20 mL tipe I dengan penutup karet.
- Blister, PVC/PE dengan alu foil.

9. Besar Kemasan

Dicantumkan jumlah sistem kemasan dalam kemasan sekunder dan jumlah bentuk sediaan per sistem kemasan, misalnya :

- Dus, 1 blister @ 10 tablet.
- Dus, 1 vial @ 5 mL.

Dicantumkan pula pelarut dan/atau alat bantu penggunaan Obat yang disertakan dalam kemasan.

10. Bentuk sediaan, kekuatan, dan kemasan lain

Diisi untuk bentuk sediaan, kekuatan, jenis kemasan, dan besar kemasan lain yang terdaftar dan/atau yang sedang didaftarkan. Nomor Izin Edar terakhir dicantumkan untuk Obat yang telah terdaftar disertai dengan masa berlaku Izin Edar.

B. KETERANGAN LENGKAP PENDAFTAR #)

1. Nama Pendaftar

Diisi dengan nama Industri Farmasi Pendaftar sesuai dengan yang tercantum dalam surat izin Industri Farmasi.

2. Alamat Pendaftar

Diisi dengan alamat Industri Farmasi Pendaftar sesuai dengan yang tercantum dalam surat izin Industri Farmasi lengkap dengan nama jalan, nomor, kota, dan negara.

3. Alamat Surat Menyurat

Diisi dengan alamat surat-menyurat Industri Farmasi Pendaftar lengkap dengan nama jalan, nomor, kota, negara, nomor telepon dan fax, serta *e-mail* Pendaftar.

C. STATUS PRODUKSI #)

1. Status Produksi

Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan sesuai status produksi Obat yang didaftarkan, yaitu produksi dalam negeri dan impor. Jika produksi dalam negeri, centang (√) pada salah satu

pilihan, yaitu produksi sendiri, produksi berdasarkan kontrak, atau produksi berdasarkan lisensi.

2. Obat ditujukan hanya untuk ekspor
Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan, yaitu “Ya” jika Obat ditujukan hanya untuk ekspor dan “Tidak” jika Obat tidak hanya ditujukan untuk diekspor.
3. Nama Pemberi Lisensi
Diisi dengan nama Industri Farmasi pemberi lisensi.
4. Alamat Pemberi Lisensi
Diisi dengan alamat Industri Farmasi pemberi lisensi lengkap dengan nama jalan, nomor, kota, dan negara.
5. Produsen
Diisi dengan keterangan lengkap produsen yaitu Industri Farmasi yang terlibat dalam proses produksi misalnya pembuatan Zat Aktif (khusus Produk Biologi), Obat setengah jadi/granulasi/bentuk sediaan setengah jadi (*bulk*) atau Obat jadi dan/atau pelarut dan/atau alat bantu penggunaan Obat, pengemasan primer dan/atau sekunder, penanggung jawab untuk pelulusan bets atau lainnya.
 - 5.1. Nama
Diisi dengan nama Industri Farmasi pembuat Obat.
 - 5.2. Alamat
Diisi dengan alamat lengkap dengan nama jalan, nomor, kota, dan negara.
 - 5.3. *SMF (Site Master File) ##*
Diisi dengan tanda centang (√) bila SMF dipersyaratkan dan tersedia.
 - 5.4. CPOB
Diisi dengan tanggal berakhirnya masa berlaku sertifikat CPOB sesuai dengan bentuk sediaan produk yang didaftarkan.
 - 5.5. Fungsi/Peran
Diisi dengan jenis pelaksanaan kegiatan (tahapan pembuatan) yang dikerjakan oleh produsen, misalnya pembuatan Zat Aktif (khusus Produk Biologi), Obat setengah jadi/granulasi/bentuk sediaan setengah jadi (*bulk*) atau Obat jadi dan/atau pelarut dan/atau alat bantu penggunaan Obat, pengemasan primer dan/atau sekunder, penanggung jawab untuk pelulusan bets atau lainnya.

D. FORMULA #)

1. Zat Aktif

1.1 Satuan dosis

Diisi dengan takaran dan satuan ukuran, misalnya “tiap 5 mL sirup mengandung:” atau “tiap tablet mengandung:”. Untuk Zat Aktif dalam bentuk garam/ester harus dituliskan kesetaraan terhadap basenya jika zat yang aktif dalam bentuk base.

- 1.2 CAS No.
Diisi sesuai Zat Aktif yang digunakan.
 - 1.3 Nama
 - 1.3.1 Zat Aktif dituliskan sesuai *International Nonproprietary Names Modified (INNМ)*.

Bila nama belum tercantum dalam INNМ, dituliskan sesuai *United States Adopted Names (USAN)* atau *British Approved Name Modified (BANМ)*.
 - 1.3.2 Zat Aktif dalam bentuk ester atau garam dituliskan bentuk ester atau garamnya.
 - 1.3.3 Zat Aktif berupa garam anorganik yang mengandung air kristal harus dituliskan nama kimianya secara tepat termasuk air kristal yang dikandungnya.
Contoh: Amoxicillin trihydrate.
 - 1.3.4 Sesepora logam (*trace element*) dituliskan nama kimia garamnya yang tepat termasuk air kristal yang dikandungnya, di samping logamnya.
 - 1.4 Jumlah
Diisi sesuai jumlah Zat Aktif yang digunakan per satuan dosis.
 - 1.5 Satuan
Diisi sesuai satuan Zat Aktif yang digunakan (lihat tata cara penulisan satuan ukuran pada bagian A.6.3).
 - 1.6 Sumber hewan/manusia
Pada kolom pertama dicantumkan “Ya” jika Zat Aktif bersumber dari hewan/manusia dan “Tidak” jika Zat Aktif tidak bersumber dari hewan/manusia.

Pada kolom kedua dicantumkan jenis hewan atau manusia sebagai sumber Zat Aktif.
Contoh: Ya; *bovine*.
Ya; human/manusia.
 - 1.7 Produsen
Diisi dengan nama produsen Zat Aktif disertai alamat lengkap dengan nama jalan, nomor, dan kota.
 - 1.8 *DMF (Drug Master File)*##
Diisi dengan tanda centang (√) bila DMF dipersyaratkan dan tersedia.
 - 1.9 Negara Produsen
Diisi dengan negara produsen Zat Aktif.
2. Eksipien
 - 2.1 CAS No.
Diisi sesuai Eksipien yang digunakan.
 - 2.2 Nama
Eksipien dan Eksipien dalam kombinasi dituliskan sesuai nama *International Nonproprietary Names (INN)* dan *International Nonproprietary Names Modified (INNМ)*.

Eksipien yang digunakan harus sesuai dengan ketentuan tentang bahan tambahan yang berlaku.

Zat warna dituliskan dengan nama sederhana yang umum/*common name*, harus dituliskan nomor indeks warnanya (*CI number*) dan mencantumkan kelarutan dalam air (*Dye*) atau dalam minyak (*Lake*). Contoh: Brilliant Blue FCF C142090 (*Dye*).

Zat warna yang digunakan harus sesuai dengan ketentuan tentang bahan tambahan yang berlaku.

- 2.3 Jumlah
Diisi sesuai jumlah Eksipien yang digunakan per satuan dosis.
 - 2.4 Satuan
Diisi sesuai satuan Eksipien yang digunakan (lihat tata cara penulisan satuan ukuran pada item A.6.3).
 - 2.5 Sumber hewan/manusia
Pada kolom pertama dicantumkan “Ya” jika Eksipien bersumber dari hewan/manusia dan “Tidak” jika Eksipien tidak bersumber dari hewan/manusia.

Pada kolom kedua dicantumkan jenis hewan atau manusia sebagai sumber Eksipien.
Contoh: Ya; *bovine*.
Ya; human/manusia.
 - 2.6 Fungsi
Diisi sesuai fungsi/kegunaan Eksipien yang digunakan.
 - 2.7 Produsen
Diisi dengan nama produsen Eksipien disertai alamat lengkap dengan nama jalan, nomor, dan kota.
 - 2.8 Negara Produsen
Diisi dengan negara produsen Eksipien.
3. Pelarut
 - 3.1. CAS No.
Diisi sesuai pelarut yang digunakan.
 - 3.2. Nama
Pelarut dituliskan sesuai dengan nama yang tercantum dalam Farmakope Indonesia. Bila zat tersebut tidak terdapat dalam Farmakope Indonesia dituliskan nama sesuai dengan judul dalam *Merck Index*. Bila zat tersebut tidak terdapat dalam *Merck Index*, dituliskan nama kimianya sesuai dengan nomenklatur dari *IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)* atau *IUB (International Union of Biochemistry)*.
 - 3.3. Jumlah
Diisi sesuai jumlah pelarut yang digunakan per satuan dosis.
 - 3.4. Satuan
Diisi sesuai satuan pelarut yang digunakan (lihat tata cara penulisan satuan ukuran pada bagian A.6.3).

- 3.5. Sumber hewan/manusia
Pada kolom pertama dicantumkan “Ya” jika pelarut bersumber dari hewan/manusia dan “Tidak” jika pelarut tidak bersumber dari hewan/manusia.
Pada kolom kedua dicantumkan jenis hewan atau manusia sebagai sumber pelarut.
Contoh: Ya; *bovine*.
Ya; human/manusia.
- 3.6. Produsen
Diisi dengan nama produsen pelarut disertai alamat lengkap dengan nama jalan, nomor, dan kota.
- 3.7. Negara Produsen
Diisi dengan negara produsen pelarut.

E. INFORMASI OBAT

1. Pemerian Obat ##)
Dijelaskan bentuk, warna, ukuran, berat, dan tanda-tanda khusus yang terdapat pada Obat tersebut sesuai spesifikasi Obat.
2. Spesifikasi dan Metode Analisis Obat ##)
Spesifikasi Obat dinyatakan dengan menguraikan pemerian (termasuk tanda pengenal pada tablet, kapsul, dan lain-lain), bobot/volume obat, tetapan fisika dan kimia, batas kadar atau potensi dan persyaratan-persyaratan lainnya (sterilitas, pirogenitas, dan lain-lain).
Metode analisis Obat bila mengikuti salah satu Farmakope cukup dituliskan Farmakope yang digunakan yang dilengkapi dengan nomor edisi dan nomor halamannya. Bila tidak mengikuti salah satu Farmakope, dapat dituliskan *in-house*. Metode analisis yang perlu diterangkan meliputi metode identifikasi, penetapan kadar atau potensi dan metode analisis khusus (sterilitas, pirogenitas, dan sebagainya).
3. Indikasi #)
Dicantumkan indikasi yang diajukan atau yang telah disetujui secara lengkap. Merupakan indikasi pemakaian Obat dalam terapi, dicantumkan jenis-jenis penyakit yang diindikasikan.
4. Posologi #)
Dicantumkan posologi yang diajukan atau yang telah disetujui secara lengkap. Disebutkan cara penggunaan, jumlah, frekuensi, dan lama pemakaian. Cara penggunaan harus disebutkan dengan jelas, misalnya injeksi intravena, intramuskular atau yang lain. Jumlah pemakaian harus dinyatakan dalam takaran yang lazim dan batas-batas untuk orang dewasa maupun anak. Frekuensi pemakaian ialah jumlah pemberian dalam satu hari atau tiap berapa jam Obat itu diberikan.
Lama pemakaian diuraikan dengan menyebutkan berapa lama Obat itu harus/boleh diberikan, berapa lama pemakaian harus dihentikan sebelum dipakai kembali atau berapa lama Obat itu minimal harus digunakan.

5. Rute pemberian Obat #)
Dijelaskan cara pemberian Obat misalnya peroral, parenteral misalnya injeksi intravena, topikal, dan lain-lain.

F. INFORMASI PRAREGISTRASI

1. Hasil Praregistrasi (HPR)
Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan sesuai ada/tidaknya HPR.
2. Tanggal Penerbitan HPR
Diisi dengan tanggal penerbitan HPR.
3. Kategori Registrasi
Pada kolom pertama dicantumkan kategori Registrasi sesuai yang diajukan atau sesuai yang tercantum pada HPR.
Pada kolom kedua dicantumkan informasi jenis kategori Registrasi secara rinci.
Contoh: - Obat Baru dengan Zat Aktif baru.
 - Obat Generik yang memerlukan uji klinik.
4. Biaya Evaluasi
Diisi dengan angka nominal dan terbilang sesuai kategori yang diajukan atau sesuai yang tercantum pada HPR atau sesuai ketentuan yang berlaku (jika tidak melalui proses praregistrasi).
5. Jalur Evaluasi
Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan jalur evaluasi sesuai kategori Registrasi yang diajukan, atau sesuai yang tercantum pada HPR, yaitu 300 HK, 150 HK, 120 HK, 100 HK, 40 HK, 10 HK, atau 7 HK.

G. CARA PENYIMPANAN DAN BATAS KEDALUWARSAA

1. Cara Penyimpanan
Dicantumkan cara penyimpanan yang diajukan atau yang telah disetujui dilengkapi dengan suhu dan kelembaban.
2. Batas Kedaluwarsa
Dicantumkan batas kedaluwarsa yang diajukan atau yang telah disetujui.
3. Batas Kedaluwarsa Setelah Kemasan Dibuka/Direkonstitusi
Dicantumkan batas kedaluwarsa untuk bentuk sediaan tertentu, misalnya tetes mata (setelah kemasan dibuka) atau serbuk liofilisasi untuk rekonstitusi (setelah Obat direkonstitusi).

H. STATUS REGISTRASI DI NEGARA LAIN ##)

Diisi hanya untuk Obat Baru, Produk Biologi, dan Obat Generik impor.

1. Negara
Diisi dengan nama negara lain tempat Obat tersebut diregistrasi.

2. Status Registrasi
Diisi dengan status Registrasi di negara lain.
3. Tanggal Persetujuan
Diisi dengan tanggal persetujuan di negara lain jika Obat telah disetujui di negara tersebut.
4. Golongan Obat
Diisi dengan golongan Obat di negara lain.

I. INFORMASI PATEN ##)

Diisi jika ada.

1. Judul Paten
Diisi dengan judul paten yang dikeluarkan oleh institusi terkait di Indonesia.
2. Nomor Penerimaan Paten
Diisi dengan nomor penerimaan paten yang dikeluarkan oleh institusi terkait di Indonesia.
3. Tanggal Penerimaan Paten
Diisi dengan tanggal penerimaan paten yang dikeluarkan oleh institusi terkait di Indonesia.

J. RIWAYAT REGISTRASI ##)

Diisi untuk Registrasi Variasi dan penambahan indikasi/posologi. Seluruh Registrasi yang pernah disetujui dan yang sedang dalam proses evaluasi (bila ada) harus dicantumkan.

1. Kategori Registrasi
Diisi dengan kategori Registrasi yang pernah disetujui dan yang sedang dalam proses evaluasi (bila ada).
2. Tanggal Pengajuan
Diisi dengan tanggal pengajuan Registrasi yang sedang dalam proses evaluasi (bila ada).
3. Tanggal Persetujuan
Diisi dengan tanggal persetujuan untuk Obat yang disetujui sebelumnya.
4. NIE
Diisi dengan NIE (Nomor Izin Edar) Obat yang disetujui sebelumnya.
5. Masa Berlaku NIE
Diisi dengan masa berlaku NIE untuk Obat yang disetujui sebelumnya.

K. KETERANGAN SISTEM PENOMORAN BETS

Diisi dengan kode yang terdiri dari huruf Latin atau angka Arab atau gabungan keduanya yang merupakan tanda pengenal suatu bets, untuk penelusuran kembali riwayat lengkap pembuatan bets tersebut, termasuk tahap-tahap produksi, pengawasan, dan distribusi.

L. INFORMASI HARGA

1. Kemasan
Diisi sesuai besar kemasan yang akan didaftarkan.
2. HNA
Diisi dengan Harga Netto Apotek (HNA) tiap satuan kemasan hingga kemasan terkecil yang akan diberlakukan di seluruh Indonesia.
3. HET
Diisi dengan Harga Eceran Tertinggi (HET) tiap satuan kemasan hingga kemasan terkecil yang akan diberlakukan di seluruh Indonesia.

M. KOMITMEN YANG HARUS DIPENUHI

Diisi dengan komitmen yang harus dipenuhi apabila ada persyaratan yang belum dapat diserahkan.

N. DOKUMEN TEKNIS

1. Jenis Format Dokumen
Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan sesuai jenis format dokumen yang digunakan untuk Registrasi, yaitu format ACTD atau format ICH CTD.
2. Bagian I (Dokumen Administratif dan Informasi Produk)
Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian I (Dokumen Administratif dan Informasi Produk).
3. Bagian II (Dokumen Mutu)
Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian II (Dokumen Mutu).
4. Bagian III (Dokumen Nonklinik)
Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian III (Dokumen Nonklinik).
5. Bagian IV (Dokumen Klinik)
Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian IV (Dokumen Klinik).

O. KETERANGAN PETUGAS REGISTRASI ##)

Diisi dengan data diri petugas Registrasi.

1. Nama
Diisi dengan nama lengkap petugas Registrasi Industri Farmasi Pendaftar.
2. Jabatan
Diisi dengan jabatan petugas Registrasi di Industri Farmasi Pendaftar.
3. Alamat
Diisi dengan alamat petugas Registrasi yang dapat dihubungi.

4. Nomor telepon dan fax
Diisi dengan nomor telepon dan fax petugas Registrasi yang dapat dihubungi.
5. Nomor telepon genggam
Diisi dengan nomor telepon genggam petugas Registrasi yang dapat dihubungi.
6. *E-mail*
Diisi dengan alamat *e-mail* aktif petugas Registrasi.

Keterangan:

- #) : Harus diisi pada saat pengajuan praregistrasi dan tidak dapat diperbaharui pada saat pengajuan Registrasi.
- ##) : Diisi pada saat pengajuan praregistrasi dan dapat diperbaharui pada saat pengajuan Registrasi.

Untuk Registrasi Variasi atau Registrasi Ulang yang diajukan bersamaan dengan perubahan tertentu, seluruh informasi yang tercantum dalam Formulir Registrasi harus diisi sesuai dengan yang telah disetujui, kecuali untuk bagian yang akan dilakukan perubahan maka informasi dapat diperbaharui.

Untuk Registrasi Ulang tanpa perubahan, seluruh informasi yang tercantum dalam Formulir Registrasi harus diisi sesuai dengan yang telah disetujui.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN IV
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

TATA CARA PENYUSUNAN DOKUMEN REGISTRASI

Dokumen registrasi terdiri dari empat bagian sebagai berikut:

1. Bagian I : Dokumen Administratif dan Informasi Produk terdiri dari:
 - A. Daftar Isi Keseluruhan
 - B. Dokumen Administratif
 - C. Informasi Produk dan Label
2. Bagian II : Dokumen Mutu terdiri dari:
 - A. Ringkasan Dokumen Mutu (RDM)
 - B. Dokumen Mutu
 - C. Daftar Pustaka
3. Bagian III : Dokumen Nonklinik terdiri dari:
 - A. Tinjauan Studi Nonklinik
 - B. Ringkasan dan Matriks Studi Nonklinik
 - C. Laporan Studi Nonklinik (jika perlu)
 - D. Daftar Pustaka
4. Bagian IV : Dokumen Klinik terdiri dari:
 - A. Tinjauan Studi Klinik
 - B. Ringkasan Studi Klinik
 - C. Matriks Studi Klinik
 - D. Laporan Studi Klinik
 - E. Daftar Pustaka

Dokumen registrasi dapat berupa *hardcopy* atau *softcopy*.

I. Dokumen Registrasi *Hardcopy*

Setiap bagian pada dokumen registrasi harus dilengkapi daftar isi yang menunjukkan letak masing-masing dokumen dan diberi kertas pembatas antarbagian dan antardokumen. Pembatas antarbagian diberi judul sesuai nama bagian (contoh: Bagian IV.A. Tinjauan Studi Klinik) atau judul dokumen sesuai dengan format dokumen registrasi.

Setiap bagian dokumen registrasi harus dibundel dalam ordner/map terpisah atau beberapa bagian dokumen registrasi dapat digabungkan dalam ordner dengan kertas pembatas di antara setiap dokumen tersebut. Penggunaan ordner/map disesuaikan dengan banyaknya dokumen registrasi.

A. Jumlah salinan dokumen registrasi

	Obat Baru & Produk Biologi	Obat Generik	Variasi	Registrasi Ulang
Bagian I – Dokumen Administratif dan Informasi Produk				
- Sertifikat dan dokumen administratif lain	1 rangkap	1 rangkap	1 rangkap	1 rangkap
- Formulir Registrasi	3 rangkap	3 rangkap	3 rangkap	3 rangkap
- Label	1 rangkap*)	1 rangkap*)	1 rangkap*)	3 rangkap
- Informasi Produk	1 rangkap*)	1 rangkap*)	1 rangkap*)	4 rangkap
Bagian II – Dokumen Mutu	1 rangkap	1 rangkap	1 rangkap (jika perlu)	1 rangkap
Bagian III – Dokumen Nonklinik	1 rangkap	-	1 rangkap (jika perlu)	-
Bagian IV – Dokumen Klinik	1 rangkap (kecuali Tinjauan Studi Klinik dan Matriks Laporan Studi Klinik 2 rangkap)	1 rangkap (jika perlu)	1 rangkap (jika perlu)	1 rangkap (jika perlu)

*) Jika dokumen telah sesuai dengan hasil evaluasi, Pendaftar harus menyerahkan sebanyak 4 (empat) rangkap.

B. Ukuran kertas

Apabila dokumen registrasi dalam bentuk *hardcopy* harus menggunakan kertas ukuran standar Internasional (A4: 8.27 x 11,69 inci). Untuk kasus tertentu penggunaan kertas yang lebih besar dari ukuran standar diperbolehkan antara lain denah, diagram sintesis, Formula bets atau alur pembuatan Obat. Halaman kertas ini harus dilipat dan dapat dilihat tanpa membuka penutup ordner dan dapat dilipat kembali tanpa menimbulkan kerusakan pada saat penyimpanan.

C. Huruf

Ukuran huruf untuk narasi dan tabel harus menggunakan jenis dan ukuran yang cukup besar dan dapat terbaca dengan mudah, bahkan setelah digandakan atau ditampilkan secara elektronik.

Contoh: untuk narasi menggunakan huruf *Times New Roman* dengan ukuran 12. Untuk tabel, alur, dan diagram dapat menggunakan huruf ukuran 9 – 10.

D. Warna ordner atau map

Untuk dokumen *hardcopy* mengikuti ketentuan sebagai berikut:

Jenis Registrasi	Warna
Registrasi Baru, Variasi, dan Ulang Obat Baru	Biru
Registrasi Baru, Variasi, dan Ulang Produk Biologi	Abu-abu
Registrasi Baru Obat Generik	Hitam
Registrasi Variasi dan Ulang Obat Generik	Hijau
Registrasi Ulang Tanpa Perubahan	Kuning
Registrasi Obat Khusus Ekspor	Merah
Registrasi Variasi Notifikasi	Putih Transparan

E. Penomoran ordner/map

Setiap ordner/map harus diberikan nomor yang berbeda berdasarkan urutannya.

F. Identifikasi ordner/map

Pada bagian tengah sampul depan untuk setiap ordner/map harus dituliskan informasi sebagai berikut:

- Nama Obat.
- Bentuk Sediaan.
- Komposisi.
- Jenis dan Besar Kemasan.
- Nama Pendaftar.
- Nama Produsen.

Pada bagian depan dan samping ordner harus dituliskan nomor ordner, kecuali map hanya dicantumkan pada bagian depan dalam format berikut: x dari y dimana x adalah nomor ordner spesifik dan y adalah jumlah ordner total untuk bagian terkait. Contoh: ordner ke-6 untuk Bagian Keamanan dengan total 50 ordner untuk semua bagian dituliskan 6 dari 50 pada sudut kanan bawah.

G. Identifikasi dokumen

Pada setiap dokumen harus dicantumkan informasi berikut:

- Nama atau kode dokumen harus dicantumkan pada sudut kanan atas kertas pembatas.
- Sistem penomoran subbagian harus dicantumkan pada sudut kanan bawah, contoh:
Bagian x, Ord. X, Subbagian x.x

Dimana:

Bagian x	: Bagian dokumen
Ord. X.	: Nomor ordner
Subbagian x.x	: Nomor subbagian

Sebagai contoh: Pada bagian Mutu, subbagian Kontrol terhadap Zat Aktif harus ditulis Bagian II, Ord. 2, Subbagian B.S4 pada bagian sudut kanan bawah.

H. Penomoran halaman

Semua dokumen harus mempunyai nomor halaman. Penomorannya berdasarkan subbagian atau anak subbagian dokumen, bukan berdasarkan ordner atau bagian. Semua dokumen registrasi tidak boleh diberikan nomor secara berurutan berdasarkan halaman. Satu set penomoran halaman hanya untuk setiap subbagian.

Jika terdapat dokumen yang disisipkan dalam dokumen, seperti protokol dalam laporan studi, dokumen sisipan tersebut dimasukkan sebagai Lampiran. Setiap lampiran harus dipisahkan dengan kertas pembatas yang dinamai dengan benar.

Pada sudut kanan bawah setiap halaman, harus dituliskan sistem penomoran halaman dalam format berikut:

Bag. x, Ord. X, SubBag. x.x, Hal. xx

Dimana:

Bag. x : bagian dari dokumen (Bagian)

Ord. X : nomor ordner spesifik

SubBag. x.x : nomor subbagian atau anak subbagian dari bagian terkait (subbagian)

Hal. xx : halaman dari subbagian terkait

Contoh, dokumen spesifikasi Zat Aktif dari bagian mutu dituliskan: Bag. II, Ord.2, SubBag. B.S4.1, Hal. 7 pada sudut kanan bawah.

I. Penomoran halaman untuk dokumen tambahan data

Tambahan data tidak boleh mengubah urutan penomoran halaman. Jika jumlah halaman tambahan data melebihi nomor halaman yang ada, dapat ditambahkan dengan huruf a – z sebagai anak nomor halaman.

Contoh: halaman 6a, 6b, 6c ... dst

J. Dokumen dengan format ICH CTD

Dokumen dengan format ICH CTD dapat diserahkan sesuai dengan ketentuan ICH CTD yang berlaku, namun dokumen Bagian I harus disesuaikan dengan ketentuan dalam Peraturan ini.

II. Dokumen Registrasi *Softcopy*

Untuk dokumen registrasi *softcopy* dapat merujuk Petunjuk Teknis Registrasi Aplikasi Elektronik Obat.

III. Tambahan Data

Selain untuk Registrasi Baru, pedoman penyusunan dokumen registrasi dapat juga untuk penyusunan dokumen tambahan data. Surat-menyurat umum harus dimasukkan pada Bagian I.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

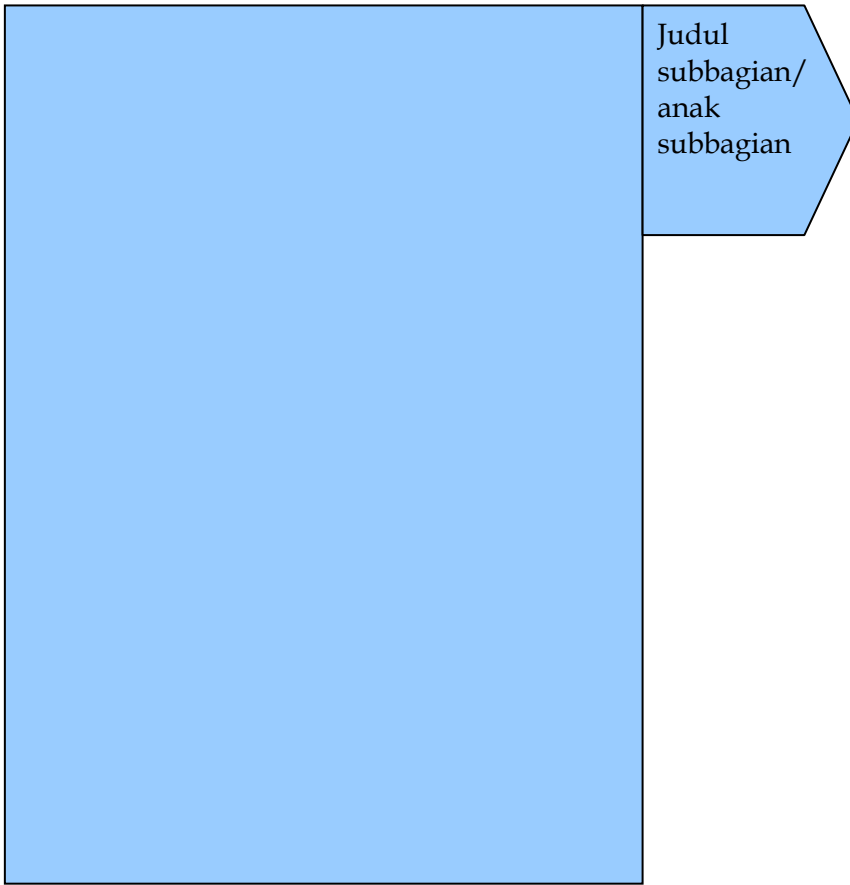
PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN V
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

CONTOH DOKUMEN REGISTRASI OBAT

Nama Obat	:
Bentuk Sediaan	:
Komposisi	:
Jenis dan Besar Kemasan	:
Nama Pendaftar	:
Nama Produsen	:

CONTOH KERTAS PEMBATAS



Nama Obat	:
Bentuk Sediaan	:
Komposisi	:
Jenis dan Besar Kemasan	:
Nama Pendaftar	:
Nama Produsen	:

BAGIAN I : DOKUMEN ADMINISTRATIF

Ordner.... dari

DAFTAR ISI KESELURUHAN

		Ord, Subbag, Hal.
BAGIAN I	DOKUMEN ADMINISTRATIF DAN INFORMASI PRODUK	
Subbagian A	Daftar Isi Keseluruhan	x, A, xx
Subbagian B	Dokumen Administratif	x, B, xx
	1. Formulir Registrasi	x, B.1, xx
	2. Pernyataan Pendaftar	x, B.2, xx
	3. Sertifikat dan Dokumen Administratif Lain	x, B.3, xx
	4. Hasil Praregistrasi	x, B.4, xx
	5. Kuitansi/Bukti Pembayaran	x, B.5, xx
	6. Dokumen Lain	x, B.6, xx
Subbagian C	Informasi Produk dan Label	x, C, xx
	1. Informasi Produk	x, C.1, xx
	2. Label pada Kemasan	x, C.2, xx
BAGIAN II	DOKUMEN MUTU	
Subbagian A	Ringkasan Dokumen Mutu (RDM)	x, A, xx
Subbagian B	Dokumen Mutu	x, B, xx
	S Zat Aktif	x, B.S, xx
	S1 Informasi Umum	x, B.S1, xx
	S2 Proses Produksi dan Sumber Zat Aktif	x, B.S2, xx
	S3 Karakterisasi	x, B.S3, xx
	S4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Zat Aktif	x, B.S4, xx
	S5 Baku Pembanding	x, B.S5, xx
	S6 Spesifikasi dan Pengujian Kemasan	x, B.S6, xx
	S7 Stabilitas	x, B.S7, xx
	P Obat Jadi	x, B.P, xx
	P1 Pemerian dan Formula	x, B.P1, xx
	P2 Pengembangan Produk	x, B.P2, xx
	P3 Prosedur Pembuatan	x, B.P3, xx
	P4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Eksipien	x, B.P4, xx
	P5 Spesifikasi dan Metode Pengujian Obat	x, B.P5, xx

	P6 Baku Pembanding	x, B.P6, xx
	P7 Spesifikasi dan Metode Pengujian Kemasan	x, B.P7, xx
	P8 Stabilitas	x, B.P8, xx
	P9 Bukti Ekuivalensi (bila perlu)	x, B.P9, xx
Subbagian C	Daftar Pustaka	x, C, xx
BAGIAN III DOKUMEN NONKLINIK		
Subbagian A	Tinjauan Studi Nonklinik	x, A, xx
Subbagian B	Ringkasan dan Matriks Studi Nonklinik	x, B, xx
Subbagian C	Laporan Studi Nonklinik	x, C, xx
Subbagian D	Daftar Pustaka	x, D, xx
BAGIAN IV DOKUMEN KLINIK		
Subbagian A	Tinjauan Studi Klinik	x, A, xx
Subbagian B	Ringkasan Studi Klinik	x, B, xx
Subbagian C	Matriks Studi Klinik	x, C, xx
Subbagian D	Laporan Studi Klinik	x, D, xx
Subbagian E	Daftar Pustaka	x, E, xx

Nama Obat	:
Bentuk Sediaan	:
Komposisi	:
Jenis dan Besar Kemasan	:
Nama Pendaftar	:
Nama Produsen	:

BAGIAN II : DOKUMEN MUTU

Ordner.... dari

Nama Obat	:
Bentuk Sediaan	:
Komposisi	:
Jenis dan Besar Kemasan	:
Nama Pendaftar	:
Nama Produsen	:

BAGIAN III : DOKUMEN NONKLINIK

Ordner.... dari

Nama Obat	:
Bentuk Sediaan	:
Komposisi	:
Jenis dan Besar Kemasan	:
Nama Pendaftar	:
Nama Produsen	:

BAGIAN IV : DOKUMEN KLINIK

Ordner.... dari

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN VI
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

DOKUMEN ADMINISTRATIF

1. Surat Pengantar.
2. Formulir Registrasi.
3. Pernyataan Pendaftar.
4. Sertifikat dan Dokumen Administratif Lain.
 - 4.1. Obat Produksi Dalam Negeri.
 - 4.1.1. Izin Industri Farmasi.
 - 4.1.2. Sertifikat CPOB yang masih berlaku untuk bentuk sediaan yang didaftarkan.
 - 4.1.3. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
 - 4.1.4. Data inspeksi CPOB terakhir dan perubahan terkait paling lama dua tahun yang dikeluarkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.
 - 4.2. Obat Lisensi.
 - 4.2.1. Izin Industri Farmasi atau dokumen penunjang dengan bukti yang cukup untuk badan/institusi riset sebagai pemberi lisensi.
 - 4.2.2. Izin Industri Farmasi sebagai penerima lisensi.
 - 4.2.3. Sertifikat CPOB Industri Farmasi penerima lisensi yang masih berlaku untuk bentuk sediaan yang didaftarkan.
 - 4.2.4. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
 - 4.2.5. Perjanjian lisensi.
 - 4.3. Obat Kontrak Produksi Dalam Negeri.
 - 4.3.1. Izin Industri Farmasi Pendaftar atau Pemberi Kontrak.
 - 4.3.2. Izin Industri Farmasi sebagai Penerima Kontrak.
 - 4.3.3. Sertifikat CPOB Industri Farmasi Pendaftar atau Pemberi Kontrak yang masih berlaku.
 - 4.3.4. Sertifikat CPOB Industri Farmasi Penerima Kontrak yang masih berlaku sesuai bentuk sediaan Obat yang dikontrakkan.
 - 4.3.5. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
 - 4.3.6. Perjanjian kontrak.
 - 4.4. Obat Khusus Ekspor.
 - 4.4.1. Izin Industri Farmasi.
 - 4.4.2. Sertifikat CPOB Pendaftar.

- 4.4.3. Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dari produsen sesuai bentuk sediaan yang didaftarkan (untuk Obat Impor khusus ekspor).
- 4.4.4. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
- 4.5. Obat Impor.
 - 4.5.1. Izin Industri Farmasi produsen dan Pendaftar.
 - 4.5.2. Surat penunjukkan dari industri farmasi atau pemilik produk di luar negeri dikecualikan untuk Pendaftar yang merupakan afiliasi dari perusahaan induk.
 - 4.5.3. *Certificate of Pharmaceutical Product (CPP)* atau dokumen lain yang setara dari negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan bets (jika perlu).
 - 4.5.4. Sertifikat CPOB yang masih berlaku dari produsen untuk bentuk sediaan yang didaftarkan atau dokumen lain yang setara (termasuk sertifikat CPOB produsen Zat Aktif untuk Produk Biologi).
 - 4.5.5. Data inspeksi CPOB terakhir dan perubahan terkait paling lama dua tahun yang dikeluarkan oleh otoritas pengawas Obat setempat dan/atau otoritas pengawas Obat negara lain.
 - 4.5.6. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
 - 4.5.7. Justifikasi impor.
 - 4.5.8. Bukti perimbangan kegiatan ekspor dan impor (jika perlu).
- 5. Hasil Praregistrasi.
- 6. Kuitansi/Bukti Pembayaran.
- 7. Dokumen Lain.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN VII
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

DOKUMEN MUTU

Format dalam panduan ini berlaku untuk Registrasi Baru dan Registrasi Variasi yang mencakup Obat Baru, Produk Biologi dan Obat Generik. Dokumen mutu pada panduan ini hanya menunjukkan struktur dan tempat dimana informasi harus dicantumkan. Jenis dan ruang lingkup data penunjang mengacu pada pedoman/ketentuan yang berlaku secara nasional maupun internasional seperti Farmakope, Pedoman ICH, dan lain-lain. Persyaratan untuk Obat dengan Zat Aktif baru dan Produk Biologi dapat mengacu pada Pedoman ICH atau pedoman lain terkait.

Dokumen mutu terdiri dari:

1. Subbagian A : Ringkasan Dokumen Mutu (*Quality Overall Summary/QOS*)
2. Subbagian B : Dokumen Mutu (*Body of Data*)

SUBBAGIAN A: RINGKASAN DOKUMEN MUTU

Ringkasan dokumen mutu (RDM) adalah ringkasan sesuai ruang lingkup dan format pada dokumen mutu lengkap (*body of data*). Informasi, data atau justifikasi yang tercantum dalam RDM harus konsisten dengan dokumen mutu lengkap yang diserahkan.

RDM harus mencantumkan ringkasan informasi yang sesuai dari setiap subbagian dokumen mutu lengkap. RDM juga harus mencakup penjelasan mengenai parameter utama kritis dari mutu Obat dan justifikasi bila terdapat penyimpangan prosedur terhadap pedoman yang berlaku. RDM harus memuat penjelasan yang terintegrasi terkait hubungan antara informasi yang tercantum dalam dokumen mutu dengan informasi penunjang dari bagian lain. Sebagai contoh yaitu hubungan antara data zat pengotor dalam Zat Aktif dengan hasil dari studi toksikologi.

Secara umum, informasi yang tercantum dalam RDM tidak melebihi empat puluh halaman (tidak termasuk tabel dan gambar). Untuk Produk Biologi atau Obat yang diproduksi dengan menggunakan proses yang lebih kompleks, informasi yang tercantum dalam RDM dapat lebih banyak namun tidak melebihi dari delapan puluh halaman (tidak termasuk tabel dan gambar).

Susunan dan informasi yang tercantum dalam RDM adalah sebagai berikut:

S ZAT AKTIF

S1 Informasi Umum

Ringkasan informasi dari S1 subbagian B.

S2 Proses Produksi dan Sumber Zat Aktif

Ringkasan informasi dari S2 subbagian B, termasuk :

- Nama dan alamat produsen.
- Ringkasan proses pembuatan dan kontrol proses. Untuk Produk Biologi harus mencakup informasi mulai dari bank sel, termasuk

kultur sel, pemanenan, pemurnian dan reaksi modifikasi, pengisian, kondisi penyimpanan dan pengiriman.

- Kontrol terhadap semua bahan (termasuk bahan awal, pelarut, reagen, katalisator) yang digunakan dalam pembuatan Zat Aktif, termasuk bahan yang berasal dari Produk Biologi.
- Kontrol terhadap tahap kritis dan zat antara, termasuk data stabilitas yang menunjang kondisi penyimpanan Produk Biologi.
- Validasi proses dan/atau studi dan evaluasi untuk proses sterilisasi dan aseptik.
- Deskripsi dan riwayat pengembangan proses pembuatan seperti yang dijelaskan dalam S2.2.

S3 Karakterisasi

Zat Aktif baru:

Konfirmasi struktur antara lain berdasarkan rute sintesis dan analisis spektrum, seperti dijelaskan dalam S3.1.

Produk Biologi:

Deskripsi struktur primer, sekunder dan tingkat yang lebih tinggi, dan informasi aktivitas biologik, kemurnian, dan imunokimia (jika perlu), seperti dijelaskan dalam S3.2.

Zat Aktif baru dan Produk Biologi:

Ringkasan kemurnian yang dimonitor atau diuji selama atau setelah pembuatan Zat Aktif, seperti dijelaskan dalam S3.2.

Obat Generik:

Sesuai persyaratan kompendial atau informasi yang setara dari produsen.

S4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Zat Aktif

Uraian singkat tentang justifikasi penetapan spesifikasi, metode analisis, dan validasinya.

Spesifikasi yang diuraikan pada butir S4.1 subbagian B harus dicantumkan, demikian juga, bila ada tabel ringkasan dari hasil analisis bets yang dicantumkan pada butir S4.4.

Obat Generik:

Mengikuti persyaratan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

S5 Baku Pembanding

Informasi dari butir S5 subbagian B (dalam bentuk tabel, bila sesuai) harus dicantumkan.

Obat Generik:

Baku pembanding yang digunakan sesuai Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

S6 Spesifikasi dan Pengujian kemasan

Uraian singkat dan pembahasan pada butir S6 subbagian B harus dicantumkan.

S7 Stabilitas

Bagian ini harus mencakup ringkasan studi yang dilakukan (kondisi pengujian, betas, metode analisis) dan diskusi singkat dari hasil studi dan kesimpulan, kondisi penyimpanan yang diajukan, periode uji ulang atau masa edar/*shelf life* bila relevan.

Protokol uji stabilitas pascapemasaran dan komitmen untuk memonitor stabilitas seperti yang tercantum pada butir P8 subbagian B perlu dicantumkan.

Rangkuman hasil uji stabilitas dalam bentuk tabel dengan gambaran grafis bilamana diperlukan.

Obat Generik:

Justifikasi penetapan tanggal pengujian ulang atau masa edar dapat mengacu pada literatur.

P OBAT JADI

P1 Pemerian dan Formula

Informasi butir P1 subbagian B dan komposisi harus dicantumkan di bagian ini.

P2 Pengembangan Produk

Pembahasan tentang informasi dan data dari butir P2 subbagian B, termasuk informasi dari studi pengembangan, komponen Obat, Obat, pengembangan proses pembuatan, sistem pengemasan, atribut mikrobiologik, spesifikasi dan sistem pengujian kemasan, dan kompatibilitas harus dicantumkan.

Obat Generik:

Justifikasi dapat menggunakan data literatur.

P3 Proses Pembuatan

Informasi dari butir P3 subbagian B, mencakup:

- Informasi produsen untuk setiap tahap pembuatan.
- Nama dan jumlah Zat Aktif dan Eksipien.
- Uraian singkat proses pembuatan dan kontrol tahap kritis serta produk antara yang ditujukan untuk menghasilkan produksi rutin yang konsisten dan produk yang bermutu.
- Uraian singkat hasil validasi proses seperti yang diuraikan pada butir P3.4 subbagian B.

P4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Eksipien

Ringkasan mutu Eksipien seperti yang diuraikan pada butir P4 subbagian B perlu dicantumkan.

Obat Generik:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

P5 Spesifikasi dan Metode Pengujian Obat

Ringkasan tentang justifikasi penetapan spesifikasi, prosedur analisis, dan validasinya serta karakterisasi zat pengotor harus dicantumkan.

Spesifikasi yang tercantum pada butir P5.1 subbagian B dan ringkasan hasil analisis bets yang tercantum pada butir P5.4 subbagian B harus dicantumkan.

Obat Generik:

Karakterisasi zat pengotor dan spesifikasi Obat sesuai persyaratan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

P6 Baku Pembanding

Informasi dari butir P6 subbagian B (bila sesuai dapat berbentuk tabel), perlu dicantumkan.

Obat Generik:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

P7 Spesifikasi dan Pengujian Kemasan

Uraian singkat informasi yang tercantum pada butir P7 subbagian B dan diskusi harus dicantumkan.

P8 Stabilitas

Ringkasan studi yang dilakukan (kondisi pengujian, bets yang diamati, dan metode analisis), uraian singkat hasil studi stabilitas serta analisis data dan kesimpulannya, harus dicantumkan.

Kesimpulan mengenai kondisi penyimpanan dan masa edar (*shelf life*) serta kondisi penyimpanan setelah kemasan dibuka (bila perlu) harus dicantumkan.

Ringkasan hasil studi stabilitas dalam bentuk tabel dan/atau grafik dari butir P8 subbagian B bila ada, perlu dicantumkan.

Protokol uji stabilitas pascapersetujuan Registrasi dan komitmen stabilitas untuk memonitor stabilitas seperti yang tercantum pada butir P8 subbagian B harus dicantumkan.

P9 Data Ekivalensi

Uraian singkat uji disolusi (*in vitro*) dan uji bioekivalensi (*in vivo*), jika dipersyaratkan.

SUBBAGIAN B: DOKUMEN MUTU

S ZAT AKTIF

S1 Informasi Umum

S1.1 Tata Nama

- *International Nonproprietary Name Modified (INNМ)*.
- Nama Farmakope bila relevan.
- Nomor registrasi dari *Chemical Abstract Service (CAS)*.
- Kode laboratorium (jika ada).
- Nama kimia.

S1.2 Rumus Kimia

Zat Aktif baru:

Rumus bangun, termasuk stereokimia relatif dan absolut, rumus molekul dan bobot molekul relatif, harus dicantumkan.

Produk Biologi:

Urutan skematis asam amino yang menunjukkan tempat glikosilasi atau modifikasi *posttranslational* yang lain dan bobot molekul relatif, perlu dicantumkan jika ada.

Obat Generik:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S1.3 Sifat-sifat umum

Sifat-sifat fisikokimia atau sifat-sifat lain yang relevan dari Zat Aktif termasuk aktifitas biologik untuk Produk Biologi harus dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

S2 Proses Produksi dan Sumber Zat Aktif

S2.1 Produsen

Nama dan alamat lengkap termasuk kota dan negara produsen Zat Aktif perlu dicantumkan.

S2.2 Uraian dan Kontrol Proses Pembuatan

Uraian proses pembuatan Zat Aktif yang mencakup informasi proses pembuatan dan kontrol terhadap proses pembuatan perlu dicantumkan.

Zat Aktif baru:

- Skema alur proses sintesa yang meliputi rumus molekul, berat dan hasil sintesa, rumus kimia dari bahan awal; senyawa antara; reagensia dan Zat Aktif yang menggambarkan stereokimia, yang dapat mengidentifikasi kondisi operasional dan pelarut yang digunakan, perlu dicantumkan.
- Narasi uraian tahapan proses pembuatan dengan mencantumkan jumlah bahan baku, pelarut, katalisator, dan reagensia termasuk kontrol terhadap proses, peralatan dan kondisi operasional seperti suhu, tekanan, pH, waktu, dan lain-lain.
- Proses alternatif harus diuraikan secara detail sama seperti pada proses primer. Tahapan pemrosesan kembali harus diidentifikasi dan diberikan justifikasinya.

Produk Biologi:

Informasi proses pembuatan dimulai dari bank sel termasuk pengkulturan sel, pemanenan, reaksi modifikasi dan pemurnian, kondisi pengisian dan pengemasan, penyimpanan dan transportasi, termasuk diagram alur prosesnya.

Pustaka: Pedoman ICH Q5A, Q5B dan Q6B.

S2.3 Kontrol terhadap bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada pembuatan Zat Aktif (seperti bahan baku, bahan awal, pelarut, reagensia, katalisator) harus dicantumkan sesuai urutan penggunaan dalam tahapan proses. Perlu juga dicantumkan informasi mutu dan pemeriksaannya.

Informasi yang menunjukkan bahwa bahan-bahan tersebut (termasuk bahan dari sumber biologi, seperti komponen media, antibodi monoklonal, enzim) memenuhi standar untuk tujuan penggunaannya (termasuk penghilangan atau kontrol terhadap bahan *adventitious*), perlu dicantumkan jika relevan. Untuk bahan dari sumber biologi harus mencantumkan informasi sumber, produsen, dan karakterisasi.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Produk Biologi:

- Kontrol sumber dan bahan awal, ringkasan informasi keamanan dari virus yang digunakan perlu dicantumkan.
- Sumber, riwayat, dan pembuatan substrat sel.
- Informasi sumber substrat sel dan analisis konstruksi ekspresi yang digunakan untuk modifikasi sel secara genetik dan inkorporasinya ke dalam klon sel awal untuk membuat *Master Cell Bank* harus dicantumkan sesuai Q5B dan Q5D.
- *Cell banking system*, karakterisasi, dan pengujian.
Informasi pada *cell banking system*; pengawasan mutu dan stabilitas *cell line* selama produksi dan penyimpanan (termasuk prosedur yang digunakan untuk pembuatan *Master* dan *Working Cell Bank*) harus dicantumkan sesuai Q5B dan Q5D.

Pustaka: Pedoman ICH Q5A, Q5B, Q5C, dan Q5D.

S2.4 Kontrol terhadap Tahapan Kritis dan Senyawa Antara

Tahapan kritis: pengujian dan kriteria penerimaan dengan justifikasinya, termasuk data percobaan, yang dilakukan pada tahapan kritis proses pembuatan untuk meyakinkan bahwa proses tersebut terkontrol.

Senyawa antara: spesifikasi dan metode analisis (jika ada), untuk senyawa antara (*intermediates*) yang diperoleh selama proses.

Pustaka: Pedoman ICH Q6A, Q6B,

Tambahan untuk Produk Biologi: data stabilitas yang menunjang kondisi penyimpanan.

Pustaka: Pedoman ICH Q6A, Q6B, Produk Biologi: Data stabilitas pendukung kondisi penyimpanan.

Pustaka: Pedoman ICH Q5C.

S2.5 Validasi proses dan/atau Evaluasi

Studi validasi proses dan/atau evaluasi untuk proses aseptik dan sterilisasi perlu dicantumkan.

Produk Biologi:

Informasi validasi dan evaluasi validasi yang memadai untuk membuktikan bahwa proses pembuatan (termasuk tahapan pemrosesan kembali) sesuai dengan tujuan dan untuk pemilihan kontrol proses kritis yang tepat (parameter operasional dan selama proses pembuatan/*in-process test*) dan batasannya untuk tahapan pembuatan kritis (contohnya, kultur sel, pemanenan, pemurnian dan modifikasi).

Informasi harus meliputi uraian rencana studi serta hasil analisis dan kesimpulan studi. Validasi metode analisis dan penentuan kadar harus dibandingkan, sebagai bagian dari justifikasi pemilihan kontrol proses kritis dan batasannya.

Studi penghilangan atau inaktivasi kontaminan virus pada proses pembuatan, harus diserahkan.

Pustaka: Pedoman ICH Q5A, Q5D, dan Q6B.

S2.6 Pengembangan proses pembuatan

Zat Aktif baru:

Uraian dan diskusi dari perubahan yang bermakna pada proses pembuatan dan lokasi produksi untuk Zat Aktif yang digunakan pada bets uji nonklinik, bets uji klinik, bets pilot, dan jika ada, bets skala produksi.

Pustaka: Pedoman ICH Q3A.

Produk Biologi:

Riwayat pengembangan proses pembuatan, seperti yang dijelaskan pada butir S2.2. Uraian perubahan yang dilakukan untuk pembuatan bets Zat Aktif yang digunakan sebagai pendukung Registrasi (contohnya, uji nonklinik dan klinik), termasuk perubahan proses atau peralatan yang kritis. Alasan perubahan harus dijelaskan termasuk informasi yang relevan pada pembuatan bets Zat Aktif selama pengembangan, seperti nomor bets, ukuran bets produksi dan penggunaan (contohnya stabilitas, bahan pembanding nonklinik) yang terkait dengan perubahan.

Perubahan yang bermakna harus dinilai dengan mengevaluasi potensinya terhadap dampak mutu Zat Aktif (dan/atau senyawa antara, jika ada). Untuk perubahan proses pembuatan yang bermakna, harus ada data dari uji analisis terbanding Zat Aktif yang terkait. Pembahasan harus meliputi justifikasi pemilihan uji dan evaluasi hasil uji.

Uji klinik dan nonklinik dalam modul lain dapat disertakan untuk melengkapi evaluasi pengaruh perubahan proses pembuatan pada Zat Aktif dan Obat yang terkait.

Pustaka: Pedoman ICH Q6B.

S3 Karakterisasi

S3.1 Elusidasi dari struktur dan Karakterisasi

Zat Aktif baru:

Konfirmasi struktur antara lain berdasarkan rute sintesis dan analisis spektrum. Informasi mengenai potensi terjadinya isomerisme, identifikasi stereokimiawi, atau potensi untuk pembentukan *polimorf* harus dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH Q6A.

Produk Biologi:

Uraian detail mengenai struktur primer, sekunder dan tingkat yang lebih tinggi, serta informasi aktivitas biologik, kemurnian dan sifat imunokimia (jika relevan).

Pustaka: Pedoman ICH Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S3.2 Bahan Pengotor

Informasi bahan pengotor perlu dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH Q3A, Q3C, Q5C, Q6A dan Q6B.

Obat Generik:

Persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Zat Aktif

S4.1 Spesifikasi

Informasi rinci spesifikasi, pengujian, dan kriteria penerimaan Zat Aktif perlu dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A.

Produk Biologi:

Sumber, termasuk spesies hewan, tipe mikroorganisme, dan lain-lain harus disebutkan.

Pustaka: Pedoman ICH Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Spesifikasi Zat Aktif sesuai Farmakope. Spesifikasi Zat Aktif yang tidak mengacu Farmakope harus disebutkan apakah berdasarkan *Certificate of Analysis (CoA)* dari produsen atau berdasarkan pengujian oleh Pendaftar.

S4.2 Prosedur analisis

Prosedur analisis yang digunakan untuk pengujian Zat Aktif harus rinci agar dapat digunakan oleh laboratorium lain untuk pengujian ulang.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q2A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S4.3 Validasi Prosedur Analisis

Informasi validasi analisis termasuk data percobaan metode analisis yang digunakan untuk pengujian Zat Aktif perlu dicantumkan.

Parameter validasi yang harus diperhatikan adalah selektifitas, presisi (keberulangan presisi antara dan reproduksibilitas), akurasi, linearitas, rentang, limit kuantitasi, limit deteksi, *robustness*, dan uji kesesuaian sistem.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q2A dan Q2B; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Dipersyaratkan hanya untuk metode non-Farmakope.

Referensi: *ASEAN Guideline for Validation of Analytical Procedure*.

S4.4 Analisis Bets

Uraian analisis bets dan hasil analisis perlu dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q3A, Q3C dan Q6A; Produk Biologi: Q6B.

S4.5 Justifikasi spesifikasi

Justifikasi penetapan spesifikasi Zat Aktif perlu dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

S5 Baku Pembanding

Informasi mutu baku pembanding atau bahan baku yang digunakan untuk pengujian Zat Aktif, perlu dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S6 Spesifikasi dan pengujian kemasan

Obat Baru dan Produk Biologi:

Agar dicantumkan uraian sistem pengemasan, termasuk identitas komponen kemasan primer dan spesifikasinya. Spesifikasi masing-masing komponen tersebut harus mencakup uraian dan identifikasi (ukuran kritis dan gambar bila sesuai). Untuk metode non-Farmakope disertai validasi yang sesuai.

Untuk komponen kemasan sekunder nonfungsional (yang tidak kontak langsung dengan produk) cukup dicantumkan uraian singkat, sedangkan untuk komponen kemasan sekunder fungsional perlu ada informasi tambahan untuk komponen tersebut.

Hal-hal yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan kemasan seperti bahan kemasan, kemampuan melindungi Zat Aktif terhadap kelembaban dan cahaya, kompatibilitas antara bahan kemasan dan Zat Aktif termasuk interaksi Zat Aktif dengan kemasan, *leaching* dan/atau keamanan komponen kemasan.

S7 Stabilitas

Ringkasan Stabilitas dan Kesimpulan

Perlu diberikan ringkasan studi yang dilakukan, protokol dan hasil studi. Ringkasan harus mencakup hasil studi, contohnya hasil *forced degradation* dan *stress condition*, termasuk kesimpulan kondisi penyimpanan dan tanggal uji ulang atau *shelf life*.

Pustaka: Pedoman ICH Q1A (R2), Q1B, dan Q5C.

Protokol Stabilitas Pascapemasaran dan Komitmen Stabilitas

Protokol uji stabilitas pascapemasaran dan komitmen untuk melakukan uji stabilitas.

Pustaka: Pedoman ICH Q1A (R2) dan Q5C.

Data Stabilitas

Hasil uji stabilitas (contohnya, hasil studi *forced degradation* dan *stress conditions*) yang dituangkan dalam bentuk tabel, grafik, atau narasi, dengan menyertakan informasi prosedur analisis yang digunakan serta validasi dari prosedur tersebut sesuai format yang ditentukan.

Pustaka: Pedoman ICH Q1A (R2), Q1B, Q2A, Q2B, dan Q5C.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Data stabilitas dari produsen atau informasi lain yang setara.

P OBAT

P1 Pemerian dan Formula

Uraian dan komposisi Obat harus dicantumkan, seperti:

- Bentuk sediaan;
- Komposisi lengkap, jumlah tiap bahan baku dalam satu bets produksi (termasuk *overage*, bila ada), fungsi tiap bahan baku dan acuan mutu yang digunakan (contohnya monografi Farmakope atau spesifikasi dari produsen);
- Penjelasan pelarut yang digunakan untuk rekonstitusi; dan
- Tipe kemasan yang digunakan untuk Obat dan pelarut rekonstitusi, jika diperlukan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

P2 Pengembangan Produk

P2.1 Informasi Studi Pengembangan

Obat dengan Zat Aktif baru dan Produk Biologi:

Bagian Pengembangan Farmasetika memberikan informasi dan data hasil studi pengembangan yang dilakukan untuk

memastikan bahwa bentuk sediaan, formulasi, proses pembuatan, sistem kemasan, atribut mikrobiologi dan cara pemberian sesuai dengan tujuan penggunaan Obat yang didaftarkan. Studi tersebut berbeda dari pengujian rutin yang dilakukan sesuai spesifikasi Obat. Bagian ini juga harus mengidentifikasi dan menggambarkan formulasi dan atribut proses (parameter klinik) yang dapat mempengaruhi reproduktibilitas, kinerja/khasiat produk, dan mutu Obat. Data pendukung dan hasil studi yang spesifik atau informasi dari literatur yang terpublikasi dapat disertakan sebagai lampiran. Tambahan data pendukung dapat digunakan sebagai acuan yang relevan untuk bagian nonklinik.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

P2.2 Komponen Obat

P2.2.1 Zat Aktif

Obat dengan Zat Aktif baru dan Produk Biologi:

Kompatibilitas Zat Aktif Obat dengan Eksipien harus dijelaskan. Sebagai tambahan, karakteristik fisikokimia (contohnya kadar air, kelarutan, distribusi ukuran partikel, *polimorf* atau bentuk padat) dari Zat Aktif yang dapat mempengaruhi mutu Obat harus dijelaskan pada bagian ini. Hal yang sama juga untuk sediaan kombinasi.

Kompatibilitas Zat Aktif Obat dengan Eksipien dan karakteristik fisikokimia Zat Aktif yang dapat mempengaruhi mutu Obat seperti kadar air, kelarutan, distribusi ukuran partikel, *polimorf* atau bentuk padat harus dijelaskan pada bagian ini. Hal yang sama juga untuk sediaan kombinasi.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Informasi sesuai data literatur.

P2.2.2 Eksipien

Pemilihan Eksipien seperti yang tercantum pada butir P1, konsentrasi dan karakteristik yang mempengaruhi tampilan Obat, harus dijelaskan sesuai dengan fungsinya masing-masing.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Informasi sesuai data literatur.

P2.3 Obat

P2.3.1 Pengembangan Formula

Ringkasan informasi pengembangan Formula Obat harus mempertimbangkan cara pemberian Obat sesuai dengan tujuan penggunaannya. Perbedaan antara formulasi klinik dan formulasi (contohnya Komposisi) seperti disebutkan pada butir P1 dan P2 harus dijelaskan. Hasil studi ekivalensi terbanding

(jika diperlukan) *in vitro* (contohnya uji disolusi) dan *in vivo* (contohnya bioekivalensi) harus dijelaskan.

P2.3.2 *Overages*

Overages dalam formulasi yang dicantumkan pada butir P1 harus dijelaskan.

P2.3.3 Sifat Fisikokimia dan Biologi

Perlu dicantumkan semua parameter Obat yang relevan seperti pH, kekuatan ikatan ion, disolusi, redispersi, rekonstitusi, distribusi ukuran partikel, agregasi, *polimorfism*, sifat alir, aktivitas biologi atau potensi dan aktivitas imunologi.

P2.4 Pengembangan Proses Pembuatan

Pemilihan dan optimasi proses pembuatan yang tercantum dalam butir P3.2 terutama pada tahap kritis harus dijelaskan. Metode sterilisasi harus dijelaskan dan diberikan justifikasinya jika diperlukan.

Perbedaan antara proses pembuatan bets Obat yang digunakan untuk uji klinik pivotal dan proses yang disebutkan pada butir P3.2 yang dapat mempengaruhi khasiat Obat perlu dicantumkan.

Obat Generik: mengacu kepada P3.2.

P2.5 Sistem Kemasan

Kesesuaian sistem kemasan yang digunakan untuk penyimpanan, transportasi (pengiriman) dan penggunaan Obat harus dijelaskan. Penjelasan menyangkut hal-hal seperti pemilihan bahan kemasan, perlindungan terhadap pengaruh kelembaban dan cahaya, kompatibilitas antara bahan kemasan dan Obat termasuk interaksi Obat dengan kemasan, *leaching*, keamanan bentuk kemasan dan ketepatan dosis pemberian dari alat yang digunakan sebagai bagian Obat jadi.

P2.6 Atribut Mikrobiologi

Atribut mikrobiologi dari sediaan perlu dicantumkan termasuk alasan untuk tidak melakukan uji batas mikroba pada sediaan nonsteril, pemilihan dan uji efektifitas pengawet dalam Obat yang mengandung bahan pengawet, jika perlu.

Untuk sediaan steril, integritas sistem kemasan dalam pencegahan kontaminasi mikroba harus dicantumkan.

P2.7 Kompatibilitas

Kompatibilitas Obat dengan pelarut untuk rekonstitusi atau kompatibilitas Obat dengan kemasan/alat kesehatan yang digunakan, yang ditunjukkan dengan terjadinya endapan dalam larutan, interaksi Obat dengan kemasan injeksi, dan informasi stabilitas Obat dicantumkan untuk menunjang informasi pada Label.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Data literatur dapat digunakan.

P3 Prosedur Pembuatan

P3.1 Produsen Obat

Harus mencantumkan nama, alamat, dan informasi penanggung jawab dari setiap fasilitas produksi, termasuk Pemberi Kontrak atau fasilitas produksi lain yang terlibat dalam proses pembuatan dan pengujian.

P3.2 Formula Bets

Formula harus mencantumkan nama dan jumlah/kuantitas Zat Aktif Obat dan Eksipien yang digunakan termasuk bahan yang hilang selama proses pembuatan.

- Kuantitas bahan (g, kg, Liter, dan lain-lain).
- *Overage*: data penunjang dan justifikasi *overage* harus disertakan.
- Jumlah per bets dan total unit dosis harus disebutkan.
- Uraian semua tahapan pembuatan Obat.

Pustaka: Pedoman ICH, Produk Biologi: Q6B.

P3.3 Proses Pembuatan dan Kontrol Proses

Diagram alur proses pembuatan Obat harus dicantumkan dengan menggambarkan setiap tahapan proses pembuatan dan menunjukkan pada tahap mana bahan-bahan tersebut digunakan. Pengawasan dilakukan pada tahap kritis pada produk antara dan Produk Jadi.

- Uraian lengkap proses pembuatan harus mencakup secara rinci semua hal penting pada tiap tahap proses pembuatan.
- Untuk sediaan steril, uraian mencakup persiapan dan sterilisasi komponen (contohnya, wadah, tutup, dan lain-lain).

P3.4 Kontrol terhadap Tahapan Kritis dan Produk Antara

Tahapan kritis: Pengujian dan kriteria penerimaan (dengan justifikasi termasuk data percobaan) yang dilakukan pada tahapan kritis proses pembuatan untuk memastikan bahwa proses tersebut terkontrol.

Produk Antara: Informasi mutu dan kontrol produk antara selama proses pembuatan Obat.

Pustaka: Pedoman ICH Q2A, Q2B, Q6A dan Q6B.

P3.5 Validasi Proses dan/atau Laporan

Uraian, dokumentasi, dan hasil studi validasi dari tahapan kritis atau penentuan kadar kritis yang dilakukan pada proses pembuatan harus diserahkan (Contohnya, validasi proses sterilisasi atau proses aseptik atau pengisian).

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:
ASEAN Guideline on process validation

P4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Eksipien

P4.1 Spesifikasi

Spesifikasi Eksipien.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P4.2 Prosedur Analisis

Prosedur analisis yang digunakan untuk pengujian Eksipien dicantumkan jika diperlukan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q2A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P4.3 Eksipien bersumber dari hewan dan/atau manusia

Untuk Eksipien bersumber dari hewan dan/atau manusia, harus ada informasi *adventitious agents* (contohnya, sumber, spesifikasi, uraian uji yang dilakukan, data keamanan virus).

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q5A, Q5D; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P4.4 Eksipien Baru

Informasi rinci mengenai pembuatan, karakterisasi dan kontrol, yang dapat digunakan untuk mendukung data keamanan nonklinik atau klinik.

P5 Spesifikasi dan Metode Pengujian Obat

P5.1 Spesifikasi

Spesifikasi Obat harus dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

P5.2 Prosedur Analisis

Prosedur analisis yang digunakan untuk pengujian Obat harus dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q2A ; Produk Biologi: Q6B.

P5.3 Laporan Validasi Metode Analisis

Informasi validasi analisis termasuk data percobaan untuk metode analisis yang digunakan untuk pengujian Obat perlu dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q2A dan Q2B; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Dipersyaratkan untuk metode non-Farmakope. Untuk metode yang sudah tercantum dalam Farmakope dipersyaratkan verifikasi metode analisis yang digunakan.

Referensi: *ASEAN Guideline for validation of analytical procedure.*

P5.4 Analisis Bets

Uraian bets dan hasil analisis bets perlu dicantumkan.

Produk Biologi:

Uraian (termasuk besar bets, asal dan penggunaan) dan hasil uji semua bets yang relevan (contohnya nonklinik, pilot untuk uji klinik, *scale-up*, dan jika ada bets skala produksi) yang digunakan untuk menetapkan spesifikasi dan mengevaluasi konsistensi pada proses pembuatan perlu dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat baru: Q3A, Q3C, dan Q6A; Produk Biologi: Q6B; Obat Generik: mengacu kepada P3.4, P3.2.

Obat Generik dan Variasi Major:

Ringkasan tabel analisis bets dengan grafik yang sesuai ketentuan perlu dicantumkan.

P5.5 Karakterisasi Zat Pengotor

Bila informasi karakterisasi zat pengotor tidak/belum dicantumkan pada butir S3.2. Bahan Pengotor, maka perlu dicantumkan pada bagian ini.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat baru: Q3B dan Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P5.6 Justifikasi Spesifikasi

Justifikasi penetapan spesifikasi Obat perlu diberikan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q3B dan Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P6 Baku Pembanding

Informasi mutu baku pembanding yang digunakan untuk pengujian Obat harus diberikan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P7 Spesifikasi dan Metode Pengujian Kemasan

Uraian sistem kemasan, termasuk identitas bahan komponen dan spesifikasi dari kemasan primer dan sekunder perlu dicantumkan. Spesifikasi tersebut harus mencakup uraian dan identifikasi (dimensi dan gambar yang sesuai).

Uraian singkat mengenai komponen kemasan sekunder nonfungsional dicantumkan (contohnya, alat yang tidak memberikan proteksi tambahan atau alat bantu pemberian Obat).

Untuk komponen kemasan sekunder fungsional harus ada informasi tambahan secara rinci.

Informasi yang dicantumkan harus sesuai pada P2.

P8 Stabilitas

Diperlukan bukti untuk menunjukkan bahwa produk bersifat stabil, memenuhi spesifikasi Produk Jadi selama *shelf life* yang diajukan, dimana tidak terjadi dekomposisi Obat dalam jumlah yang bermakna selama periode ini, serta menunjukkan tidak ada perubahan potensi dan efektivitas pengawet.

Ringkasan Stabilitas dan Kesimpulan

Obat dengan Zat Aktif baru dan Produk Biologi:

Semua kriteria yang mengikuti Pedoman ICH dapat diterima kecuali kondisi penyimpanan jangka panjang harus pada kondisi 30°C, 75% RH. Harus dipertimbangkan kemampuan sistem pengemasan untuk memberikan perlindungan terhadap kelembaban.

Pustaka: Pedoman ICH Q1A (R2), Q1B, Q2A, Q2B dan Q5C.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product.

Protokol Stabilitas Pascapemasaran dan Komitmen Uji Stabilitas

Protokol stabilitas pascapemasaran dan komitmen pelaksanaan uji stabilitas perlu diberikan.

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru, Produk Biologi: Q1A (R2) dan Q5C.

Obat Generik:

ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product.

Data Stabilitas

Hasil uji stabilitas harus disajikan dalam format sesuai ketentuan (contohnya, tabel, grafik, narasi) termasuk informasi metode analisis yang digunakan untuk menghasilkan data dan validasi dari metode tersebut.

Pustaka:

- *ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product.*
- *ASEAN Guideline on Validation of Analytical Procedure.*

P9 Bukti Ekivalensi

Persyaratan untuk Obat Generik dan Variasi Major:

Jenis studi yang dilakukan, protokol yang digunakan dan hasil studi harus disajikan dalam laporan studi. Jenis studi yang dilakukan harus mengacu pada Pedoman Uji Bioekivalensi Badan POM dan *Guideline for Bioavailability and Bioequivalence Studies* atau *WHO Manual for Drug Regulatory Authority*.

Pustaka:

- Pedoman Uji Bioekivalensi Badan POM.
- *WHO, Regulatory Support Series No 5 , "Bioequivalence Studies in Humans".*
- *ASEAN Guideline on Bioequivalence Study.*

SUBBAGIAN C: DAFTAR PUSTAKA

Daftar pustaka harus disertakan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN VIII
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

DOKUMEN NONKLINIK

Dokumen nonklinik terdiri dari Tinjauan Studi Nonklinik (*Nonclinical Overview*), Ringkasan dan Matriks Studi Nonklinik (*Nonclinical Written and Tabulated Summaries*), dan Laporan Lengkap Studi Nonklinik (*Nonclinical Study Reports*).

Tujuan utama Ringkasan dan Matriks Studi Nonklinik adalah untuk memberikan sinopsis yang faktual dan komprehensif dari data studi nonklinik. Pada saat pengajuan Registrasi (misalnya Zat Aktif baru) dokumen studi nonklinik yang harus diserahkan berupa tinjauan, ringkasan dan matriks studi nonklinik, sedangkan laporan lengkap studi nonklinik hanya jika dipersyaratkan. Dokumen studi nonklinik tidak dipersyaratkan untuk Obat Generik. Dokumen nonklinik untuk Produk Biosimilar mengacu pada Pedoman Umum Penilaian Produk Biosimilar.

SUBBAGIAN A: TINJAUAN STUDI NONKLINIK

Tinjauan Studi Nonklinik harus memberikan analisis informasi yang terintegrasi. Tinjauan studi nonklinik tidak melebihi tiga puluh halaman.

1. Aspek Umum

Tinjauan Studi Nonklinik harus mencantumkan penilaian kritis dan terintegrasi dari evaluasi farmakologi, farmakokinetik dan toksikologi Obat. Pedoman yang relevan mengenai pelaksanaan studi perlu dipertimbangkan (jika ada), dan diberikan justifikasi bila terdapat penyimpangan prosedur terhadap pedoman yang berlaku.

Dalam Tinjauan Studi Nonklinik harus mencantumkan pembahasan mengenai strategi pengujian studi nonklinik. Harus ada pernyataan bahwa studi nonklinik yang diserahkan sesuai dengan Cara Berlaboratorium yang Baik (*Good Laboratory Practice/GLP*). Bila perlu, hubungan antara temuan nonklinik dan karakteristik mutu Obat, hasil uji klinik, atau efek yang terkait dengan produk yang berhubungan harus ditunjukkan.

Evaluasi kemurnian dan hasil metabolisme yang ada pada Zat Aktif Obat dan produk Obat harus dicantumkan sesuai dengan apa yang diketahui mengenai efek farmakologik dan toksikologiknya. Evaluasi ini harus merupakan bagian dari justifikasi untuk batas kemurnian Zat Aktif Obat dan produk Obat yang diusulkan serta disesuaikan dengan dokumen mutu. Harus ada penjelasan mengenai pengaruh perbedaan struktur kimia/molekul, bentuk kiral dan profil kemurnian antara senyawa yang digunakan pada studi nonklinik dan produk Obat yang akan dipasarkan. Untuk Produk Biologi, perbandingan bahan yang digunakan pada studi nonklinik dan klinik serta yang diajukan untuk dipasarkan harus dievaluasi. Jika suatu Obat menggunakan Eksipien baru, evaluasi informasi mengenai keamanan Eksipien tersebut harus diberikan.

Perlu dipertimbangkan sifat-sifat produk terkait dan literatur ilmiah yang relevan. Informasi mutu bets dari Zat Aktif Obat yang digunakan dalam studi ini harus dijelaskan. Jika literatur ilmiah terpublikasi digunakan sebagai pengganti studi yang dilakukan oleh Pendaftar, sebaiknya ditunjang dengan justifikasi terhadap desain studi dan perbedaan dari pedoman.

Rujukan dalam Tinjauan Studi Nonklinik pada matriks studi dengan format berikut (Tabel X.X, Nomor laporan/studi).

2. Isi dan Struktur Format

Tinjauan Studi Nonklinik harus ditampilkan sesuai dengan urutan sebagai berikut:

Tinjauan Studi Nonklinik

1. Tinjauan strategi studi nonklinik.
2. Farmakologi.
3. Farmakokinetik.
4. Toksikologi.
5. Tinjauan Menyeluruh dan Kesimpulan.
6. Daftar Literatur.

Studi-studi yang dilakukan untuk menetapkan efek farmakodinamik, cara kerja, dan potensi efek samping Obat harus dievaluasi, serta mempertimbangan kemaknaan hasilnya.

Evaluasi data farmakokinetik, toksikokinetik dan metabolisme harus mencakup metode analisis yang digunakan, model farmakokinetik, dan sumber parameter-parameter yang relevan. Pertimbangan silang dengan studi-studi farmakologi atau toksikologi mungkin diperlukan (misalnya dampak dari kondisi penyakit, perubahan pada fisiologi, antibodi, dan pertimbangan data toksikokinetik). Bila terdapat inkonsistensi data harus dijelaskan. Perbandingan antarspesies dalam metabolisme dan paparan sistemik pada hewan dan manusia (AUC, C_{max} , dan parameter lainnya) perlu dijelaskan. Keterbatasan serta kegunaan studi nonklinik untuk memprediksi potensi efek samping Obat pada manusia harus menjadi perhatian.

Mula kerja, keparahan, dan durasi efek toksik, serta keterkaitannya dengan dosis dan derajat reversibilitas (atau ireversibilitas), serta perbedaan terkait dengan spesies atau jenis kelamin harus dievaluasi dan tanda-tanda penting harus dijelaskan terutama mengenai:

- Farmakodinamik.
- Tanda-tanda toksik.
- Penyebab kematian.
- Temuan patologis.
- Aktivitas genotoksik - struktur kimia senyawa Zat Aktif, cara kerja, dan hubungannya dengan senyawa-senyawa genotoksik yang telah dikenal.
- Potensi karsinogenik terkait dengan struktur kimia dari senyawa Zat Aktif, hubungannya dengan karsinogen yang telah dikenal, potensi genotoksiknya, dan data paparan.
- Risiko karsinogenik pada manusia – Jika ada data epidemiologik, maka data tersebut harus dipertimbangkan.
- Fertilitas, perkembangan embriofetal, toksisitas pra dan pascalahir.

- Studi pada hewan muda.
- Akibat dari penggunaan sebelum dan selama masa kehamilan, selama menyusui dan selama perkembangan anak.
- Toleransi lokal.
- Studi toksisitas lain dan/atau studi untuk memperjelas masalah khusus.

Evaluasi studi toksikologi harus disusun secara logis sehingga semua data yang relevan menjelaskan suatu efek dan/atau fenomena tertentu.

Ekstrapolasi data dari hewan ke manusia harus mempertimbangkan:

- Spesies hewan yang digunakan.
- Jumlah hewan yang digunakan.
- Rute pemberian Obat.
- Dosis yang digunakan.
- Durasi perlakuan atau durasi studi.
- Dosis *No Observed Adverse Effect Levels (NOAEL)* dan dosis toksik pada hewan, dan kaitannya dengan dosis maksimum yang direkomendasikan pada manusia. Tabel atau gambar yang menjelaskan informasi ini sebaiknya dicantumkan.
- Efek Zat Aktif yang diamati pada studi nonklinik, dan kaitannya dengan yang diharapkan pada manusia.

Jika digunakan alternatif hewan uji, maka harus dijelaskan validitas ilmiahnya.

Tinjauan Menyeluruh dan Kesimpulan harus menggambarkan dengan jelas sifat-sifat Obat, seperti yang ditunjukkan dalam studi nonklinik, dan menjadi kesimpulan yang masuk akal yang dapat mendukung keamanan produk yang akan digunakan secara klinis. Dengan mempertimbangkan hasil farmakologi, farmakokinetik, dan toksikologi, implikasi temuan nonklinik untuk keamanan penggunaan Obat pada manusia harus dijelaskan (seperti yang dijelaskan dalam Informasi Produk).

SUBBAGIAN B: RINGKASAN DAN MATRIKS STUDI NONKLINIK

1. Ringkasan Studi Nonklinik

1.1 Pendahuluan

Pedoman ini bertujuan untuk membantu menyiapkan ringkasan farmakologi, farmakokinetik, dan toksikologi nonklinik dalam format yang sesuai.

Urutan dan isi dari bagian Ringkasan Studi Nonklinik diuraikan dibawah ini. Penyusun dokumen yang baik fokus pada pemenuhan persyaratan regulator. Bila diperlukan Pendaftar dapat memodifikasi format untuk memudahkan memahami dan mengevaluasi hasil.

Jika diperlukan, efek terkait usia dan jenis kelamin harus dijelaskan. Temuan terkait dengan stereoisomer dan/atau metabolit harus dicantumkan. Pencantuman unit yang konsisten pada ringkasan nonklinik akan membantu proses evaluasi. Pencantuman tabel untuk mengkonversi unit mungkin juga dibutuhkan.

Pada bagian Pembahasan dan Kesimpulan, informasi antarstudi dan antarspesies harus terintegrasi, serta paparan pada hewan uji harus

terkait dengan paparan pada manusia yang mendapatkan dosis maksimal yang akan digunakan.

1.2 Uraian Umum

Urutan Uraian Informasi di dalam setiap bagian.

Jika ada, studi *in vitro* harus mendahului studi *in vivo*. Jika beberapa studi serupa diringkas di dalam bagian Farmakokinetik dan Toksikologi, studi tersebut harus diurutkan berdasarkan spesies, cara pemberian, dan kemudian lama pemberian (dimulai dengan waktu yang paling pendek).

Urutan spesies adalah sebagai berikut:

- Mencit.
- Tikus.
- Hamster.
- Hewan pengerat lainnya.
- Kelinci.
- Anjing.
- Primata selain manusia.
- Mamalia lainnya.
- Selain mamalia.

Rute pemberian Obat diurutkan sebagai berikut:

- Cara pemberian untuk penggunaan pada manusia.
- Oral.
- Intravena.
- Intramuskuler.
- Intraperitoneal.
- Subkutan.
- Inhalasi.
- Topikal.
- Lainnya.

Penggunaan Tabel dan Gambar

Meskipun Ringkasan Studi Nonklinik sebagian besar terdiri dari narasi, beberapa informasi lebih efektif dengan menggunakan tabel atau gambar. Tabel dan gambar dapat disisipkan di antara narasi atau dikelompokkan pada akhir setiap Ringkasan Studi Nonklinik.

Di dalam narasi, sitasi kepustakaan untuk ringkasan matriks studi harus dicantumkan dalam format sebagai berikut (Tabel X.X. nama/laporan/studi)

Panjang Ringkasan Studi Nonklinik

Meskipun tidak ada batasan formal untuk panjang Ringkasan Studi Nonklinik, tetapi direkomendasikan tidak lebih dari 100 – 150 halaman.

Urutan Ringkasan dan Matriks Studi

Direkomendasikan urutan sebagai berikut:

- Pendahuluan.
- Ringkasan farmakologi.
- Matriks studi farmakologi.
- Ringkasan farmakokinetik.

- Matriks studi farmakokinetik.
- Ringkasan toksikologi.
- Matriks studi toksikologi.

2. Isi Ringkasan dan Matriks Studi Nonklinik

2.1 Pendahuluan

Tujuan dari bagian ini adalah memberikan informasi kepada penilai tentang Obat dan penggunaan klinis yang diusulkan. Informasi tersebut harus mencakup:

- Informasi singkat mengenai struktur Obat (sebaiknya, diagram struktur juga dicantumkan) dan sifat-sifat farmakologinya.
- Informasi mengenai indikasi klinis, dosis, dan lama penggunaan yang diajukan untuk Obat tersebut.

2.2 Farmakologi

2.2.1 Ringkasan

Dalam ringkasan farmakologi, data harus disajikan dengan urutan sebagai berikut:

- Ringkasan singkat.
- Farmakodinamik primer.
- Farmakodinamik sekunder.
- Farmakologi keamanan.
- Farmakodinamik interaksi Obat.
- Pembahasan dan kesimpulan.
- Tabel dan gambar (dapat dicantumkan di sini atau di dalam narasi).

2.2.1.1 Ringkasan singkat

Informasi penting dari studi farmakologi harus diringkas menjadi dua sampai tiga halaman. Bagian ini sebaiknya dimulai dengan gambaran singkat data farmakologi yang harus diperhatikan seperti inklusi dan/atau eksklusi data tertentu (misalnya tidak adanya model hewan uji).

2.2.1.2 Farmakodinamik primer

Studi farmakodinamik primer harus diringkas dan dievaluasi. Jika memungkinkan, akan sangat berguna untuk menghubungkan farmakologi Obat tersebut dengan data yang ada (misalnya selektivitas, keamanan, potensi) pada Obat lain dalam kelasnya.

2.2.1.3 Farmakodinamik sekunder

Jika ada, studi farmakodinamik sekunder harus diringkas berdasarkan sistem organ dan dievaluasi pada bagian ini.

2.2.1.4 Farmakologi keamanan

Studi farmakologi keamanan diringkas dan dievaluasi pada bagian ini. Pada beberapa kasus, studi farmakodinamik sekunder dapat memberikan kontribusi pada evaluasi keamanan Obat bila studi

tersebut memprediksi atau menilai potensi efek samping Obat pada manusia. Dalam kasus demikian, studi farmakodinamik sekunder ini harus dipertimbangkan bersama-sama dengan studi farmakologi keamanan.

2.2.1.5 Farmakodinamik interaksi Obat

Apabila studi telah dilakukan, maka studi farmakodinamik interaksi Obat harus diringkas.

2.2.1.6 Pembahasan dan Kesimpulan

Bagian ini untuk membahas evaluasi farmakologik dan untuk mempertimbangkan kemaknaan hasilnya.

2.2.1.7 Tabel dan Gambar

Tabel dan gambar dapat disisipkan di antara ringkasan narasi atau dikelompokkan pada akhir setiap ringkasan.

2.2.2 Matriks Studi Farmakologi (lihat Daftar Matriks Studi)

2.3. Farmakokinetik

2.3.1 Ringkasan

Urutan Ringkasan Farmakokinetik sebagai berikut:

- Ringkasan singkat.
- Metode analisis.
- Absorpsi.
- Distribusi.
- Metabolisme.
- Ekskresi.
- Farmakokinetik interaksi Obat.
- Studi farmakokinetik lainnya.
- Pembahasan dan kesimpulan.
- Tabel dan grafik (dapat dicantumkan di sini atau di dalam narasi).

2.3.1.1. Ringkasan Singkat

Temuan penting dari studi farmakokinetik harus diringkas dengan singkat dalam dua atau tiga halaman. Bagian ini sebaiknya diawali dengan gambaran mengenai cakupan evaluasi farmakokinetik, dengan penekanan, misalnya, apakah spesies dan *strain* yang diteliti sama dengan yang digunakan untuk evaluasi farmakologi dan toksikologi, serta apakah formulasi yang digunakan sama atau identik.

2.3.1.2. Metode Analisis

Bagian ini harus berisi ringkasan singkat mengenai metode analisis untuk sampel biologis, termasuk deteksi dan batas kuantifikasi suatu prosedur analisis. Jika memungkinkan, data validasi untuk metode analisis dan stabilitas sampel biologis dibahas

pada bagian ini. Dampak potensial dari metode analisis yang berbeda pada interpretasi hasil harus dibahas pada bagian yang relevan berikut ini.

2.3.1.3. Absorpsi

Data berikut harus diringkas pada bagian ini:

- Absorpsi (tingkat dan kecepatan absorpsi, studi *in vivo* dan *in situ*).
- Parameter kinetik, bioekivalensi dan/atau bioavailabilitas (studi farmakokinetik serum/plasma/darah).

2.3.1.4 Distribusi

Data berikut harus diringkas pada bagian ini:

- Studi distribusi jaringan.
- Ikatan protein dan distribusi dalam sel darah.
- Studi transfer ke dalam plasenta.

2.3.1.5 Metabolisme (Perbandingan Antarspesies)

Data berikut harus diringkas pada bagian ini:

- Struktur kimia dan jumlah metabolit dalam sampel biologis.
- Kemungkinan jalur metabolisme.
- Metabolisme presistemik (efek lintas awal saluran cerna/hati).
- Metabolisme *in vitro* termasuk studi P450.
- Induksi dan inhibisi enzim.

2.3.1.6 Ekskresi

Data berikut harus diringkas pada bagian ini:

- Rute dan jumlah ekskresi.
- Eksresi dalam air susu.

2.3.1.7 Farmakokinetik Interaksi Obat

Apabila studi telah dilakukan, maka studi farmakokinetik interaksi Obat nonklinik (*in vitro* dan/atau *in vivo*) harus diringkas dengan singkat dalam bagian ini.

2.3.1.8 Studi Farmakokinetik Lain

Apabila studi telah dilakukan pada model penyakit nonklinik (misalnya hewan dengan gangguan ginjal), maka harus diringkas pada bagian ini.

2.3.1.9 Pembahasan dan Kesimpulan

Bagian ini adalah untuk membahas evaluasi farmakokinetik dan mempertimbangkan kemaknaan hasilnya.

2.3.1.10 Tabel dan Grafik

Narasi tabel dan grafik dapat dimasukkan pada butir-butir yang sesuai diseluruh ringkasan narasi. Sebagai

alternatif, tabel dan grafik dimasukkan pada akhir ringkasan.

2.3.2 Ringkasan Matriks Studi Farmakokinetik dalam Format Matriks (lihat Daftar Matriks Studi)

2.4. Toksikologi

2.4.1 Ringkasan

Urutan Ringkasan Toksikologi harus sebagai berikut:

- Ringkasan singkat.
- Toksisitas dosis-tunggal.
- Toksisitas dosis-berulang.
- Genotoksisitas.
- Karsinogenisitas.
- Toksisitas reproduksi dan pengembangan.
- Studi pada hewan muda.
- Toleransi lokal.
- Studi toksisitas lainnya.
- Pembahasan dan Kesimpulan.
- Tabel dan Grafik (dapat dicantumkan di sini atau di dalam narasi).

2.4.1.1. Ringkasan Singkat

Temuan-temuan penting dari studi toksikologi harus diringkas secara singkat dalam beberapa halaman (umumnya tidak lebih dari enam halaman). Pada bagian ini, banyaknya evaluasi toksikologi dapat ditunjukkan dengan menggunakan tabel berisi daftar studi-studi toksikologi yang utama (hasilnya tidak harus disajikan seperti dalam tabel ini), misalnya:

Program Toksikologi

Tipe dan lama studi	Cara pemberian	Spesies	Senyawa yang diberikan*
Toksisitas dosis-tunggal	po dan iv	Tikus dan mencit	Senyawa Obat induk
Toksisitas dosis tunggal	po dan iv	Tikus dan mencit	Metabolit X
Toksisitas dosis-berulang			
1 bulan	po	Tikus dan anjing	Senyawa Obat induk
6 bulan	po	Tikus	Senyawa Obat induk
9 bulan	po	Anjing	Senyawa Obat induk
dll			

* Kolom ini harus dicantumkan hanya jika metabolitnya yang diteliti.

Ruang lingkup evaluasi toksikologi harus digambarkan dalam hubungannya dengan kegunaan klinis yang diajukan. Komentar terhadap status GLP dari studi harus dicantumkan.

2.4.1.2. Toksisitas Dosis-Tunggal

Data dosis-tunggal sebaiknya diringkas berdasarkan spesies dan cara pemberian. Dalam beberapa kasus, penyajian data dalam bentuk tabel akan membantu.

2.4.1.3. Toksisitas Dosis-Berulang (termasuk evaluasi toksikokinetik pendukung)

Studi harus diringkas berdasarkan spesies, cara pemberian, dan lama pemberian, dengan memberikan rincian singkat tentang metodologi dan penekanan terhadap temuan-temuan penting (misalnya sifat dan keparahan toksisitas organ target, hubungan antara dosis (paparan) dan/atau respon, dan NOAEL). Studi selain studi pivotal, dapat diringkas dengan tidak terlalu detail (studi pivotal merupakan studi GLP definitif yang sesuai dengan pedoman ICH M3).

2.4.1.4. Genotoksisitas

Studi harus diringkas dengan urutan sebagai berikut:

- Sistem sel nonmamalia *in vitro*.
- Sistem sel mamalia *in vitro*.
- Sistem mamalia *in vivo* (termasuk evaluasi toksikokinetik penunjang).
- Sistem lainnya.

2.4.1.5. Karsinogenisitas (termasuk evaluasi toksikokinetik penunjang)

Harus dijelaskan mengapa studi dipilih dan apa dasar pemilihan dosis yang tinggi. Setiap studi harus diringkas dengan urutan sebagai berikut:

- Studi jangka panjang (berdasarkan spesies), termasuk studi penentuan rentang dosis yang tidak sesuai apabila dimasukkan pada bagian toksisitas atau farmakokinetik dosis berulang.
- Studi jangka pendek atau menengah (termasuk studi penentuan rentang dosis yang tidak sesuai apabila dimasukkan dalam bagian toksisitas atau farmakokinetik dosis berulang).
- Studi-studi lainnya.

2.4.1.6. Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan (termasuk dosis penentuan rentang dosis dan evaluasi toksikokinetik pendukung)

Studi harus diringkas dengan memberikan penjelasan singkat perihal metodologi dan penekanan terhadap temuan-temuan penting dengan urutan sebagai berikut:

- Fertilitas dan perkembangan embrionik awal.
- Perkembangan embrio-janin.
- Perkembangan Prnatal dan Pascalahir.
- Studi dimana keturunan (hewan muda) diberi Obat dan/atau dievaluasi lebih lanjut jika studi tersebut telah dilakukan.

Apabila digunakan desain studi yang dimodifikasi maka subjudul juga harus dimodifikasi.

2.4.1.7. Toleransi Lokal

Apabila studi toleransi lokal telah dilakukan, maka harus diringkas berdasarkan spesies, cara pemberian, dan lama pemberian, dengan memberikan penjelasan singkat mengenai metodologi dan penekanan terhadap temuan-temuan penting.

2.4.1.8. Studi Toksisitas Lainnya (Jika ada)

Apabila studi toksisitas lain telah dilakukan, maka harus diringkas. Apabila sesuai, rasionalisasi dilakukannya studi harus diberikan.

- Antigenisitas.
- Imunotoksisitas.
- Studi mekanistik (jika tidak dicantumkan di bagian lain).
- Ketergantungan.
- Studi terhadap metabolit.
- Studi terhadap pengotor.
- Studi lainnya.

2.4.1.9. Pembahasan dan Kesimpulan

Bagian ini adalah untuk membahas penilaian toksikologik dan kemaknaan hasilnya. Disarankan penggunaan tabel atau gambar untuk meringkas informasi ini.

2.4.1.10. Tabel dan Gambar

Narasi tabel dan gambar dapat dimasukkan pada butir-butir yang sesuai di seluruh ringkasan narasi. Sebagai alternatif, tabel dan gambar dapat dimasukkan pada akhir ringkasan.

2.4.2. Ringkasan Matriks Studi Toksikologi (lihat Daftar Matriks Studi)

3. Ringkasan Matriks Studi Nonklinik

Disarankan agar tabel ringkasan untuk informasi nonklinik dalam *Common Technical Document (CTD)* dibuat dalam format sesuai pedoman ini. Pendaftar dapat memodifikasi format, jika diperlukan, agar penyajian informasi sebaik mungkin dan dapat membantu pemahaman terhadap evaluasi hasil.

Pedoman ini tidak dimaksudkan untuk menunjukkan studi apa yang dipersyaratkan, tetapi hanya sebagai saran bagaimana mentabulasi hasil studi yang telah dilakukan. Jika perlu, Pendaftar dapat menambah atau menghapus beberapa bagian dari format. Satu format matriks studi dapat berisi hasil dari beberapa studi. Sebagai alternatif, dapat juga menyebutkan data dari satu studi dalam beberapa format matriks studi.

Format yang diajukan untuk tabel dalam Ringkasan matriks studi nonklinik diberikan dalam Daftar matriks studi. Daftar matriks studi berisi format baku (*template*) untuk digunakan dalam membuat tabel. Format

baku berisi catatan yang dicetak miring untuk memberi petunjuk pada pembuatannya (informasi yang dicetak miring harus dihapus ketika tabel dibuat). Akan tetapi, tetap menjadi tanggung jawab Pendaftar untuk memutuskan cara penyajian data yang terbaik untuk setiap produk. Harus diingat bahwa tinjauan ringkasan matriks studi bersama dengan ringkasan merupakan tinjauan utama dari informasi nonklinik. Penyajian data dengan menggunakan format baku dan contoh yang diberikan, harus tetap memastikan ketersediaan informasi yang cukup bagi penilai dan harus memberikan tinjauan singkat dari informasi terkait.

Apabila studi pada hewan muda telah dilakukan, maka harus dibuat matriks menggunakan format baku yang sesuai dengan jenis studi tersebut.

Pembuatan tabel untuk Ringkasan Matriks Studi Nonklinik harus mengikuti urutan Ringkasan Studi Nonklinik.

SUBBAGIAN C : LAPORAN STUDI NONKLINIK

Laporan lengkap studi nonklinik tidak dipersyaratkan kecuali jika dianggap perlu¹. Pedoman ini menyajikan format yang telah disepakati untuk pengaturan laporan nonklinik dalam Dokumen Registrasi Bagian III untuk pendaftaran yang akan diserahkan kepada Badan POM. Pedoman ini tidak bertujuan untuk menunjukkan studi apa yang dipersyaratkan, tetapi hanya menunjukkan format yang sesuai untuk data nonklinik yang telah diperoleh.

Penempatan yang sesuai untuk setiap data individual hewan uji adalah di dalam laporan studi atau sebagai lampiran dari laporan studi.

1. Daftar Isi Laporan Studi Nonklinik

Daftar isi sebaiknya mencantumkan daftar semua Laporan Studi Nonklinik dan mencantumkan lokasi setiap laporan studi dalam Dokumen Registrasi bagian III. Daftar isi Laporan Studi Nonklinik harus mencantumkan semua item numerik yang ada dalam Dokumen Registrasi bagian III untuk mengidentifikasi semua komponen penting dari pendaftaran Obat (misalnya 2.3.5.1 Fertilitas dan perkembangan embrionik awal) dan dilanjutkan sampai ringkasan laporan studi. Jadi setiap laporan studi harus diidentifikasi dalam daftar isi.

Ilustrasi Bagian dari Daftar Isi Laporan Studi Nonklinik

1.1. Toksisitas Dosis-Berulang

Studi aa-aaa : 30 hari studi toksisitas dosis berulang dengan Obat X pada tikus.

Studi bb-bbb : 6 bulan studi toksisitas dosis berulang dengan Obat X pada tikus.

Studi cc-ccc : 30 hari studi toksisitas dosis berulang dengan Obat X pada anjing.

¹ Di negara-negara anggota ASEAN lainnya, laporan studi nonklinik mungkin tidak dibutuhkan untuk pendaftaran Zat Aktif baru (NCE), produk bioteknologi, atau variasi major lainnya jika produk originator sudah didaftarkan dan disetujui untuk dipasarkan di negara-negara acuan.

Studi dd-ddd : 6 bulan studi toksisitas dosis berulang dengan Obat X pada anjing.

1.2. Genotoksisitas

1.2.1. *In vitro*

Studi ee-eee : Uji Ames dengan Obat X; dst.

2. Laporan Studi

Laporan studi harus disajikan dengan urutan berikut:

2.1 Farmakologi

- 2.1.1 Farmakodinamik primer.
- 2.1.2 Farmakodinamik sekunder.
- 2.1.3 Farmakologi keamanan.
- 2.1.4 Farmakodinamik interaksi Obat.

2.2 Farmakokinetik

- 2.2.1 Laporan metode analisis dan validasi (bila laporan terpisah).
- 2.2.2 Absorpsi.
- 2.2.3 Distribusi.
- 2.2.4 Metabolisme (perbandingan antarspesies).
- 2.2.5 Ekskresi.
- 2.2.6 Farmakokinetik interaksi Obat.
- 2.2.7 Studi farmakokinetik lain.

2.3 Toksikologi

- 2.3.1 Toksisitas dosis tunggal (berdasarkan spesies, cara pemberian).
- 2.3.2 Toksisitas dosis berulang (berdasarkan spesies, cara pemberian, lama pemberian, termasuk evaluasi toksikokinetik penunjang).
- 2.3.3 Genotoksisitas
 - 2.3.3.1 *In vitro*.
 - 2.3.3.2 *In vivo* (termasuk evaluasi toksikokinetik penunjang).
- 2.3.4 Karsinogenisitas (termasuk evaluasi toksikokinetik penunjang)
 - 2.3.4.1 Studi jangka panjang (berdasarkan spesies, termasuk studi penentuan rentang dosis yang tidak dapat dimasukkan dalam toksisitas atau farmakokinetik dosis berulang).
 - 2.3.4.2 Studi jangka pendek atau jangka menengah (termasuk studi penentuan rentang dosis yang tidak dapat dimasukkan dalam toksisitas atau farmakokinetik dosis berulang).
 - 2.3.4.3 Studi lain.
- 2.3.5 Toksisitas reproduksi dan pengembangan (termasuk studi penentuan rentang dosis dan evaluasi toksikokinetik penunjang. Bila digunakan desain studi yang dimodifikasi, subjudul berikut juga harus dimodifikasi)
 - 2.3.5.1 Fertilitas dan perkembangan embrionik awal.
 - 2.3.5.2 Perkembangan embrio-janin.
 - 2.3.5.3 Perkembangan pranatal dan pascalahir, termasuk fungsi maternal.
 - 2.3.5.4 Studi dimana keturunan (hewan muda) diberi Obat dan/atau dievaluasi lebih lanjut.

- 2.3.6 Toleransi Lokal
- 2.3.7 Studi Toksisitas Lain (bila ada)
 - 2.3.7.1 Antigenisitas.
 - 2.3.7.2 Imunotoksisitas.
 - 2.3.7.3 Studi mekanistik (bila tidak termasuk dicantumkan di tempat lain).
 - 2.3.7.4 Ketergantungan.
 - 2.3.7.5 Metabolit.
 - 2.3.7.6 Pengotor.
 - 2.3.7.7 Studi lain.

SUBBAGIAN D: DAFTAR PUSTAKA

Daftar pustaka yang digunakan, ditetapkan sesuai dengan Deklarasi Vancouver, 1979 “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*”, atau sistem yang digunakan dalam “*Chemical Abstracts*”. Salinan pustaka penting yang disebutkan dalam tinjauan nonklinik harus dicantumkan di bagian ini. Semua pustaka yang belum diberikan harus tersedia jika diminta.

MATRIKS: FORMAT BAKU MATRIKS RINGKASAN STUDI NONKLINIK

- 2.2.2 Farmakologi
 - 2.2.2.1 Farmakologi: tinjauan
 - 2.2.2.2 Farmakodinamik primer*
 - 2.2.2.3 Farmakodinamik sekunder*
 - 2.2.2.4 Farmakologi keamanan
 - 2.2.2.5 Farmakodinamik interaksi obat*

- 2.3.2 Farmakokinetik
 - 2.3.2.1 Farmakokinetik: tinjauan
 - 2.3.2.2 Metode analisis dan laporan validasi*
 - 2.3.2.3 Farmakokinetik: absorpsi setelah dosis tunggal
 - 2.3.2.4 Farmakokinetik: absorpsi setelah dosis berulang
 - 2.3.2.5 Farmakokinetik: distribusi organ
 - 2.3.2.6 Farmakokinetik: ikatan protein plasma
 - 2.3.2.7 Farmakokinetik: studi pada hewan hamil atau menyusui
 - 2.3.2.8 Farmakokinetik: studi distribusi lainnya
 - 2.3.2.9 Farmakokinetik: metabolisme *in vivo*
 - 2.3.2.10 Farmakokinetik: metabolisme *in vitro*
 - 2.3.2.11 Farmakokinetik: jalur metabolik yang mungkin
 - 2.3.2.12 Farmakokinetik: induksi/hambatan enzim yang pemetabolisme obat
 - 2.3.2.13 Farmakokinetik: ekskresi
 - 2.3.2.14 Farmakokinetik: ekskresi melalui empedu
 - 2.3.2.15 Farmakokinetik: interaksi obat
 - 2.3.2.16 Farmakokinetik: lain-lain

- 2.4.2 Toksikologi
 - 2.4.2.1 Toksikologi: tinjauan
 - 2.4.2.2 Toksikokinetik: tinjauan studi toksikokinetik
 - 2.4.2.3 Toksikokinetik: tinjauan data toksikokinetik
 - 2.4.2.4 Toksikologi: zat aktif
 - 2.4.2.5 Toksisitas dosis tunggal
 - 2.4.2.6 Toksisitas dosis berulang: studi nonpivotal
 - 2.4.2.7 Toksisitas dosis berulang: studi pivotal
 - 2.4.2.8 Genotoksisitas: *in vitro*
 - 2.4.2.9 Genotoksisitas: *in vivo*
 - 2.4.2.10 Karsinogenesisitas
 - 2.4.2.11 Toksisitas reproduksi dan pengembangan: studi nonpivotal
 - 2.4.2.12 Toksisitas reproduksi dan pengembangan: fertilitas dan pengembangan embrionik awal sampai implantasi (pivotal)
 - 2.4.2.13 Toksisitas reproduksi dan pengembangan: efek pada pengembangan embriofetal (pivotal)
 - 2.4.2.14 Toksisitas reproduksi dan pengembangan: efek pada pengembangan pra dan pascalahir, termasuk fungsi maternal (pivotal)
 - 2.4.2.15 Studi pada hewan muda^a
 - 2.4.2.16 Toleransi lokal
 - 2.4.2.17 Studi toksisitas lain

* : Ringkasan matriks studi merupakan pilihan. Lebih baik berupa narasi tabel dan gambar dengan Ringkasan Studi Nonklinik.

a : Jika studi pada hewan muda telah dilakukan, maka perlu dibuat matriks menggunakan format baku yang sesuai dengan tipe studi dan diletakkan di Bagian 2.4.2.15.

The Common Technical Dossier - Data Studi Nonklinik

2.2.2.1 Farmakologi

Tinjauan

Obat Uji : (1)

Jenis studi

Sistem uji

Cara pemberian

Fasilitas Pengujian

Nomor Studi (4)

Lokasi (3)

Vol.

Hal

Farmakodinamik primer (2)

Farmakodinamik sekunder

Farmakologi keamanan

Farmakodinamik Interaksi obat

Catatan: (1) International Nonproprietary Name (INN)

(2) Harus ada satu garis untuk setiap laporan farmakologi, dengan urutan yang sama seperti CTD. Laporan yang mencakup GLP Compliance Statement sebaiknya diidentifikasi dalam catatan kaki.

(3) Letak Technical Report dalam CTD sebaiknya ditunjukkan.

(4) Atau No. Laporan (pada semua tabel)

2.2.2.4 Farmakologi Keamanan (1)

Obat Uji: (2)

<u>Sistem Organ yang dinilai</u>	<u>Spesies / Strain</u>	<u>Cara Pemberian</u>	<u>Dosis^a (mg/kg)</u>	<u>Jenis kelamin dan jumlah tiap kelompok</u>	<u>Temuan penting</u>	<u>Kepatuhan terhadap GLP</u>	<u>No. Studi (3)</u>
----------------------------------	-------------------------	-----------------------	----------------------------------	---	-----------------------	-------------------------------	----------------------

Catatan: (1) Seluruh studi farmakologi keamanan sebaiknya diringkas
(2) International Nonproprietary Name (INN)
(3) Atau No. Laporan (pada semua tabel)
a - Dosis tunggal kecuali jika dinyatakan lain

2.3.2.1 Farmakokinetik

Tinjauan

Obat Uji: (1)

Jenis studi

Sistem Uji

Cara Pemberian

Fasilitas Pengujian

No. Studi

Lokasi (3)

Vol.

Hal

Absorpsi (2)

Distribusi

Metabolisme

Ekskresi

Farmakokinetik interaksi obat

Lain-lain

Catatan: (1) *International Nonproprietary Name (INN)*

(2) *Harus ada satu garis untuk setiap laporan farmakologi, dengan urutan yang sama seperti CTD. Laporan yang mengandung GLP Compliance Statement sebaiknya diidentifikasi dalam catatan kaki*

(3) *Letak Laporan Teknis dalam CTD sebaiknya ditunjukkan.*

2.3.2.3 Farmakokinetik: Absorpsi setelah pemberian dosis tunggal

	Lokasi dalam CTD :	Volume. No studi.	Obat uji : (1) Halaman		
Spesies	_____	_____	_____	_____	_____
Jenis kelamin (J/B)/ jumlah hewan	(4)				
Kondisi pemberian pakan					
Pembawa/formulasi					
Cara pemberian					
Dosis (mg/kg)					
Sampel (misal: darah, plasma, serum)					
Analit					
Penetapan Kadar (2)					
Parameter farmakokinetik					

Informasi tambahan (3)

Catatan:

(1) *International Nonproprietary Name (INN)*

(2) *Misalnya: HPLC, LSC dengan senyawa berlabel ¹⁴C*

(3) *Misalnya, narasi hasil secara singkat, perbedaan spesies, perbedaan jenis kelamin, keterkaitan dengan dosis, atau komentar khusus.*

(4) *Satu kolom untuk setiap studi yang dilakukan. Sebagai perbandingan, informasi dosis maksimum yang direkomendasikan pada manusia harus dimasukkan.*

2.3.2.4. Farmakokinetik : Absorpsi setelah pemberian dosis berulang
(Data dapat ditabulasi seperti format 2.3.2.3 (jika diminta))

Obat Uji :

2.3.2.5 Farmakokinetik: Distribusi organ

CTD: Vol. Halaman

Spesies:

Jenis kelamin (J/B) Jumlah hewan :

Kondisi pemberian pakan:

Pembawa/formulasi:

Cara pemberian:

Dosis (mg/kg):

Radionuklida:

Aktivitas spesifik:

Waktu sampling :

T(5) _____
Jaringan/ organ

T 1/2 _____

T (1) _____

T (2) _____

T (3) _____

Kadar (unit) _____

T(4) _____

Format A

Obat Uji :

Lokasi dalam

No studi.

Informasi tambahan :

Alternatif Format B

2.3.2.5 Farmakokinetik : Distribusi organ

Obat Uji:
Lokasi dalam

CTD: Vol. Halaman

No studi.

Spesies:

Jenis kelamin (J/B)/Jumlah hewan:

Kondisi pemberian pakan

Pembawa/formulasi:

Cara pemberian:

Dosis (mg/kg):

Radionuklida:

Aktivitas spesifik:

Analit/Penetapan Kadar (unit)

Waktu sampling:

Jaringan /organ	<u>AUC</u>	<u>t_{1/2}</u>	<u>Ct</u>	<u>Kadar</u>	<u>T/P¹⁾</u>	<u>Waktu <i>sampling</i> terakhir</u>	<u>Kadar</u>	<u>T/P¹⁾</u>	<u>waktu</u>
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Informasi tambahan:

¹⁾(Jaringan)/(Plasma)

2.3.2.6. Farmakokinetik : Ikatan Protein Plasma

Obat uji:

Sistem studi:

Target, sistem, dan metode uji:

<u>Spesies</u>	<u>Lokasi dalam CTD</u>	<u>Konsentrasi yang diuji</u>	<u>% ikatan</u>	<u>No. Studi</u>	<u>Volume</u>	<u>Halaman</u>
----------------	-------------------------	-------------------------------	-----------------	------------------	---------------	----------------

Informasi tambahan :

2.3.2.7. Farmakokinetik : Studi pada hewan hamil atau menyusui (1)

	Obat Uji : (2)	Vol.	Halaman
Lokasi dalam CTD: No studi:			
<u>Transfer melalui placenta</u>			
Spesies:			
Usia kehamilan/jumlah hewan :			
Pembawa/formulasi:			
Cara pemberian:			
Dosis (mg/kg) :			
Analit :			
Penetapan Kadar:			
Waktu (jam)	_____	_____	_____
Kadar/jumlah (% dosis)	_____	_____	_____
<i>Dam: (3)</i>			
<i>Janin: (3)</i>			

Informasi tambahan :

Informasi tambahan:

	Lokasi dalam CTD : No.Studi	Vol.	Halaman
<u>Ekskresi ke dalam air susu</u>			
Spesies:			
Tanggal laktasi/ jumlah hewan:			
Kondisi pemberian pakan:			
Pembawa/formulasi:			
Dosis (mg/kg):			
Analit:			
Penetapan Kadar:	_____	_____	_____
Waktu (jam):	_____	_____	_____
Kadar:			
Air susu:			
Plasma:			
Air susu/plasma:			
Bayi baru lahir:			

Informasi tambahan:

Catatan untuk tabel 2.3.2.7

- (1) Meskipun data diperoleh dari studi toksikologi reproduksi, hasil harus dicantumkan dalam tabel ini
- (2) International Nonproprietary Name (INN)
- (3) Jaringan yang diambil sebagai sampel harus dijelaskan (misalnya plasma foe dams, kadar dalam janin)

2.3.2.8 Farmakokinetik: Studi Distribusi lain

Obat Uji :

2.3.2.9 Farmakokinetik: Metabolisme *in vivo*

Obat Uji:

Jenis kelamin (J/B)/Jumlah hewan:

Kondisi pemberian pakan:

Pembawa/Formulasi:

Cara Pemberian:

Dosis (mg/kg):

Radionuklida:

Aktivitas spesifik:

Spesies	Sampel	Waktu atau Periode <i>Sampling</i>	% Dosis dalam Sampel	<u>% Senyawa dalam Sampel</u>			<u>Lokasi dalam CTD</u>	
				Senyawa Induk	M1	M2	No studi	Vol
	Plasma							
	Urin							
	Empedu							
	Feses							
	Plasma							
	Urin							
	Empedu							
	Feses							
	Plasma							
	Urin							
	Empedu							
	Feses							

Informasi tambahan:

Catatan: *Data manusia harus dimasukkan sebagai bahan perbandingan (jika ada)*

2.3.2.10 Farmakokinetik: Metabolisme *in vitro*

Obat Uji:

Lokasi dalam CTD:
No. studi

Vol.

Halaman

Sistem studi :

Waktu

Kadar:

Senyawa

Senyawa induk

M-1

M-2

Informasi tambahan :

Catatan: Data manusia harus dimasukkan sebagai bahan perbandingan (jika ada).

2.3.2.11 Farmakokinetik: Jalur Metabolisme yang Mungkin

Obat Uji:

(Gambarkan peta metabolisme yang mungkin pada spesies hewan dimana reaksi metabolisme terjadi).

2.3.2.12 Farmakokinetik: Induksi/Inhibisi Enzim Metabolisme Obat

Obat Uji:

Lokasi dalam CTD:

No. studi

Vol.

Halaman

Jenis studi:

Catatan. Hanya Studi Nonklinik

Metode:

Tabel hasil:

Informasi tambahan:

2.3.2.13 Farmakokinetik: Ekskresi		Obat Uji: (1)								
Spesies										
Jenis kelamin (J/B) / Jumlah hewan	(3)									
Kondisi pemberian pakan										
Pembawa/Formulasi										
Cara pemberian										
Dosis (mg/kg)										
Analit										
Penetapan kadar										
Rute ekskresi (4)		<u>Urin</u>	<u>Feses</u>	<u>Total</u>	<u>Urin</u>	<u>Feses</u>	<u>Total</u>	<u>Urin</u>	<u>Feses</u>	<u>Total</u>
Waktu										
0 – T jam										

No studi

Lokasi dalam CTD

Informasi tambahan: (2)

- Catatan:
- (1) *International Nonproprietary Name (INN)*
 - (2) *Misalnya, narasi hasil secara singkat, perbedaan spesies, perbedaan jenis kelamin, keterkaitan dengan dosis, atau komentar khusus.*
 - (3) *Harus ada satu kolom untuk setiap studi yang dilaksanakan. Sebagai bahan perbandingan, informasi dosis maksimum yang direkomendasikan pada manusia harus dimasukkan. Dapat dikombinasi dengan tabel Absorpsi (jika sesuai)*
 - (4) *Rute lainnya (misalnya empedu, saluran napas) harus ditambahkan (jika studi dilakukan).*

2.3.2.14 Farmakokinetik: Ekskresi kedalam empedu

Obat Uji:

(Data dapat ditabulasi seperti dalam format 2.3.2.13 (jika diminta)).

2.3.2.15 Farmakokinetik: Interaksi Obat

Obat Uji:
Lokasi dalam CTD: Vol. Halaman
No. Studi.

Jenis studi:

Metode:

Tabel hasil:

Informasi tambahan:

2.3.2.16 Farmakokinetik: Studi Lain

Obat Uji:
Lokasi dalam CTD: Vol. Halaman
No. Studi.

Jenis studi:

Metode:

Tabel hasil:

Informasi tambahan:

2.4.2.1 Toksikologi		<u>Gambaran</u>					Obat Uji: (1)	
<u>Jenis Studi</u>	<u>Spesies dan Strain</u>	<u>Cara Pemberian</u>	<u>Lama Pemberian Obat</u>	<u>Dosis (mg/kg^a)</u>	<u>Kepatuhan terhadap GLP</u>	<u>Fasilitas Pengujian</u>	<u>Nomor Studi</u>	<u>Lokasi Vol. Hal.</u>
Toksistasitas Dosis Tunggal	(2)							(3)
Toksistasitas Dosis berulang								
Genotoksistasitas								
Karsinogenesisitas								
Toksistasitas Reproduksi dan Pengembangan								
Toleransi Lokal								
Studi Toksistasitas lainnya								
<i>Catatan:</i>	(1) <i>International Nonproprietary Name (INN).</i> (2) <i>Harus ada satu baris untuk setiap laporan toksikologi, dengan urutan yang sama seperti CTD.</i> (3) <i>Harus dicantumkan lokasi Laporan Teknis dalam CTD</i> a- <i>Kecuali jika disebutkan lain. Untuk toksistasitas dosis berulang, NOAEL tertinggi digarisbawahi.</i>							

2.4.2.2 Toksikokinetik		Tinjauan Studi <u>Toksikokinetik</u>			Obat Uji: (1)		
<u>Jenis Studi</u>	<u>Sistem Uji</u>	<u>Cara Pemberian</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Kepatuhan terhadap GLP</u>	<u>Nomor Studi</u>	<u>Lokasi Vol.</u>	<u>Halaman</u>
(2)						(3)	

Catatan: (1) *International Nonproprietary Name (INN).*

(2) *Harus ada satu baris untuk setiap laporan toksikokinetik, dengan urutan yang sama seperti CTD (bagian C, Toksikologi).*

(3) *Harus dicantumkan lokasi Laporan Teknis dalam CTD*

2.4.2.3 Toksikokinetik

Tinjauan Studi Toksikokinetik

Obat Uji: (1)

(2)

Notes: (1) *International Nonproprietary Name (INN).*

(2) *Ringkasan 1-3 halaman (tabel dan/atau gambar) dari data toksikokinetik keadaan tunak harus dicantumkan dalam suatu format yang menggambarkan perbandingan antarspesies, termasuk manusia.*

2.4.2.4 Toksikologi

<u>No. Batch</u>	<u>Kemurnian (%)</u>	<u>Obat Aktif Kemurnian tertentu (1)</u>	<u>Nomor Studi</u>	<u>Obat Uji (1) Jenis Studi</u>
------------------	----------------------	--	--------------------	-------------------------------------

SPESIFIKASI
YANG DIAJUKAN:

(2)

(3)

- Catatan:
- (1) *International Nonproprietary Name (INN).*
 - (2) *Semua batch yang digunakan dalam studi toksikologi harus dicantumkan secara berurutan.*
 - (3) *Studi Toksikologi setiap batch yang digunakan harus dijelaskan.*

2.4.2.5 Toksisitas Dosis Tunggal (1)

Obat Uji: (2)

<u>Spesies/ Strain</u>	<u>Cara Pemberian (Pembawa/ Formulasi)</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Jenis kelamin dan jumlah per kelompok</u>	<u>Dosis Maksimum Nonletal yang Teramati (mg/kg)</u>	<u>Perkiraan Dosis Mematikan (mg/kg)</u>	<u>Temuan penting</u>	<u>Nomor Studi</u>
----------------------------	--	--------------------------	--	--	--	---------------------------	------------------------

Catatan: (1) Semua studi toksisitas dosis tunggal harus diringkas, dengan urutan yang sama seperti CTD. Catatan kaki harus digunakan untuk menunjukkan ciri-ciri khusus, misalnya lama pemberian, kecepatan infus, atau usia subjek uji yang tidak umum.

(2) International Nonproprietary Name (INN).

2.4.2.6. Toksisitas Dosis Berulang Studi Nonpivotal (1) Artikel uji: (2)

<u>Spesies/ Strain</u>	<u>Cara Pemberian (Pembawa/ Formulasi)</u>	<u>Lama Pemberian</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Jenis kelamin dan Jumlah per kelompok</u>	<u>NOAEL^a (mg/kg)</u>	<u>Temuan Penting</u>	<u>Nomor Studi</u>
----------------------------	--	---------------------------	--------------------------	--	--------------------------------------	---------------------------	------------------------

Catatan: (1) Semua studi toksisitas dosis berulang (termasuk semua studi penentuan dosis toksisitas) yang tidak disebutkan di dalam oleh ICH Guidance M3 Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (November 1997), harus diringkas dengan urutan yang sama seperti CTD. Catatan kaki harus digunakan untuk menunjukkan ciri-ciri khusus, misalnya usia subjek yang tidak lazim.

(2) International Nonproprietary Name (INN).

a – Dosis NOAEL.

2.4.2.7 (1) Toksisitas Dosis Berulang (2)	Judul Laporan	Obat Uji: (3)			
Spesies/Strain:	Lama Pemberian Obat:	No. Studi.			
Umur Awal Studi:	Lama waktu pascadosis:	Lokasi pada		Vol.	Hal.
Tanggal Dosis Pertama:	Cara Pemberian:	CTD:			
Ciri-ciri Khusus:	Pembawa/Formulasi:	Kepatuhan thd GLP:			
NOAEL:					
Dosis Harian (mg/kg)	0 (Kontrol)				
Jumlah Hewan Uji	<u>J:</u> <u>B:</u>	<u>J:</u> <u>B:</u>	<u>J:</u> <u>B:</u>	<u>J:</u> <u>B:</u>	<u>J:</u> <u>B:</u>
Toksikokinetik: AUC () (4)	(5)				
<u>Temuan Penting</u>					
Mati atau dikorbankan					
Berat Badan (% ^a)					
Konsumsi Makanan (% ^a) (5)					
Konsumsi Air () (5)					
Pengamatan Klinik					
Optalmoskopi					
Elektrokardiografi					
Tidak ada temuan					
- penting	+ Ringan	++ Sedang	+++ Berat	(6)	
** -					
(7)	* - p<0.05	p<0.01			
Pada akhir pemberian dosis: Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok perlakuan, dicantumkan persentase perbedaan dari kelompok kontrol.					
a -	Kemaknaan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan berdasarkan persentase perbedaan)				

(Bersambung)

2.4.2.7 (1) Toksisitas Dosis Berulang

No. Studi. (Sambungan)

	<u>0</u> <u>(Kontrol)</u>									
Dosis Harian (mg/kg)	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>

Hematologi:

Kimia Darah:

Analisis

Urin:

Berat Organ^a (%):

Gross pathology:

Histopatologi:

Pemeriksaan Tambahan:

Evaluasi setelah pemberian obat:

Jumlah yang Dievaluasi

(8) (9)

- Tidak ada temuan penting.

*

(7) - p<0.05 ** - p<0.01

a - Berat absolut dan relatif berbeda dari kontrol ke arah yang ditunjukkan. Angka menunjukkan persentase perbedaan untuk berat organ absolut.

Catatan untuk Tabel 2.4.2.7

- (1) Tabel dinomori secara berurutan (misalnya, 2.4.2.7A, 2.4.2.7B, 2.4.2.7C).
- (2) Harus ada satu tabel untuk setiap studi toksisitas dosis berulang yang disebutkan dalam ICH Guidance M3 Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (November 1997), juga untuk studi toksisitas dosis berulang lain yang dianggap pivotal.
- (3) International Nonproprietary Name (INN).
- (4) AUC keadaan tunak, C_{max} , C_{ss} , atau informasi toksikokinetik lain yang menunjang studi. Jika berasal dari studi yang terpisah, nomor studi harus dicantumkan pada catatan kaki.
- (5) HANYA TEMUAN PENTING YANG HARUS DITAMPILKAN. Jika ada parameter tambahan (selain dari format baku) yang menunjukkan perubahan yang penting, agar ditambahkan ke dalam tabel. Secara umum, data pada akhir pemberian dosis dapat ditunjukkan; akan tetapi, jika ada temuan penting tambahan pada awal pengamatan, data ini ini harus dicantumkan. Catatan kaki harus digunakan bila diperlukan informasi tambahan tentang pengujian atau hasil studi.
- (6) Atau skala lain (jika perlu).
- (7) Agar dicantumkan metode analisis statistik.
- (8) Semua parameter yang masih menunjukkan perubahan terkait obat agar dicantumkan. Bagian ini harus dihilangkan bila studi tidak melakukan evaluasi postdose.
- (9) Jika perlu, informasi mengenai hewan uji yang di-nekropsi lebih awal agar disajikan secara terpisah.

2.4.2.8 (1) Genotoksisitas: <i>In Vitro</i>		Judul laporan	Obat Uji: (2)	
Uji untuk Induksi:		Jumlah Kadar Independen:	Nomor Studi.	
Strain:		Jumlah Replikasi Kultur:	Lokasi dalam CTD:	
Sistem Metabolisme:		Jumlah Sel/Kultur yang Dianalisis:	Vol.	Hal.
Pembawa:	Untuk Obat uji:	Untuk Kontrol Positif:	Kepatuhan terhadap GLP:	
Perlakuan:			Tanggal Perlakuan:	
Efek Sitotoksik:				
Efek Genotoksik:				
	Aktivasi Obat	Kadar atau		
	<u>Metabolik</u> <u>Uji</u>	<u>Dosis</u> ((3))		
	Tanpa Aktivasi			
		(4)		
	Dengan Aktivasi			
Catatan:	(1)	Tabel dinomori secara berurutan (misalnya, 2.4.2.8A, 2.4.2.8B). Hasil kadar replikasi agar ditampilkan pada halaman berikut.		
	(2)	International Nonproprietary Name (INN).		
	(3)	Unit-unit harus dimasukkan.		
	(4)	Bila terlihat adanya endapan, hal ini harus disebutkan pada catatan kaki..		
	(5)	Agar dicantumkan metode analisis statistik.		
(5) *	- p<0.05	**	- p<0.01	

2.4.2.9 (1) Genotoksisitas: <i>In Vivo</i>	Judul Laporan:	Obat Uji: (2)	
Uji untuk Induksi:	Jadwal Perlakuan:	No. studi.	
Spesies/Strain:	Waktu Sampling:	Lokasi dalam CTD:	Hal.
Umur:	Cara Pemberian:	Vol.	
Sel yang dievaluasi:	Pembawa/Formulasi:	Kepatuhan terhadap GLP:	
Jumlah Sel yang Dianalisis/Hewan:		Tanggal Pemberian Obat:	
Ciri-ciri Khusus:			
Efek Toksik/Sitotoksik:			
Efek Genotoksik:			
Bukti Paparan:			
<u>Obat Uji</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Jumlah Hewan</u>	

- Catatan: (1) Tabel dinomori secara berurutan (contoh, 2.4.2.9A, 2.4.2.9B).
 (2) International Nonproprietary Name (INN).
 (3) Agar dicantumkan metode analisis statistik.

(3) * -
 p<0.05

** - p<0.01

2.4.2.10 (1) Karsinogenositas	Judul Laporan	Obat Uji: (2)			
Spesies/Strain:	Lama Pemberian:	No. Studi.			
Umur Awal Studi:	Lama Postdose:	Lokasi dalam CTD: Vol. Hal.			
Tanggal Pemberian Dosis Pertama:	Cara Pemberian:	Kepatuhan thd GLP:			
Dasar Pemilihan Dosis Tinggi: (3)	Pembawa/Formulasi:				
Ciri-ciri Khusus:					
Dosis Harian (mg/kg)	0 (Kontrol)				
Gender	<u>J:</u> <u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>
Toksikokinetik: AUC () (4)					
Jumlah Hewan					
Saat Awal:					
Mati/Dikorbankan:					
Dikorbankan pada Akhir:					
Bertahan Hidup (%):	(5)				
Berat Badan (% ^a):					
Konsumsi Makanan (% ^a):					

(6) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - Pada bulan keenam. Untuk kelompok kontrol, ditunjukkan rerata kelompok. Untuk kelompok perlakuan, ditunjukkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemaknaan statistik berdasarkan pada data sebenarnya (bukan pada persentase perbedaan)

(Bersambung)

2.4.2.10 (1) Karsinogenisitas

No Studi. (lanjutan)

Dosis harian (mg/kg)	<u>(Kontrol)</u>		<u>0 (Kontrol)</u>							
Jumlah yang dievaluasi	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>
<u>Jumlah hewan</u>										
<u>Dengan lesi neoplastik:</u>										
(7)										

Temuan penting:

Patologi *gross*

Histopatologi – Nonneoplastik

Lesi

- Tidak ada temuan penting

* - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

Catatan untuk Tabel 2.4.2.10

- (1) *Tabel diberi nomor secara berurutan (misalnya, 2.4.2.10A, 2.4.2.10B). Harus ada satu tabel untuk setiap studi karsinogenisitas.*
- (2) *International Nonproprietary Name (INN).*
- (3) *Dari Pedoman ICH SIC Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals (Maret 1995).*
- (4) *AUC kadar tunak, C_{max}, C_{ss}, atau informasi toksikokinetik lain yang mendukung studi. Jika informasi berasal dari studi yang terpisah, nomor studi harus dicantumkan dalam catatan kaki.*
- (5) *Jika parameter tambahan memperlihatkan perubahan terkait Obat, maka parameter tersebut harus ditambahkan ke dalam tabel. Catatan kaki harus digunakan untuk memberikan informasi tambahan tentang pengujian dan hasil (jika perlu).*
- (6) *Metode analisis statistik harus disebutkan.*
- (7) *Lesi terkait Obat harus dicantumkan pertama kali. Kemudian lesi lain dicantumkan secara alfabetis menurut organ dan/atau jaringan.*

2.4.2.11 Toksisitas reproduksi dan pengembangan

Studi Nonpivotal (1)

Obat Uji (2)

<u>Spesies/ Strain</u>	<u>Cara Pemberian Obat (Pembawa / Formulasi)</u>	<u>Periode Pemberian Dosis</u>	<u>Dosis mg/kg</u>	<u>Jumlah per kelompok</u>	<u>Temuan Penting</u>	<u>Nomor Studi</u>
----------------------------	--	--	------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------

Catatan: (1) Semua studi toksisitas reproduksi (termasuk semua studi penentuan rentang dosis yang relevan), selain dari studi yang disebutkan oleh M3 Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals, November 1997, harus diringkas. Akan tetapi, studi pemeriksaan harus diringkas menggunakan format baku yang lebih rinci.

(2) International Nonproprietary Name (INN).

2.4.2.12 (1) Toksisitas reproduksi dan pengembangan -
Fertilitas dan Pengembangan Embrio Awal
hingga implantasi (3)

Judul Laporan: Obat Uji : (2)

Desain studi : Lama pemberian Obat: J: No. Studi
Spesies/Strain: Hari Kawin: (8) B:
Umur awal studi: Hari Bagian-C:
Tanggal pemberian dosis pertama: Cara pemberian:
Ciri-ciri khusus: Pembawa/Formulasi:
NOAEL:

F₀ Jantan :

F₀ Betina :

F₁ Litters:

Dosis harian (mg/kg) 0 (Kontrol)

Jantan Toksikokinetik: AUC () (4)

Jumlah hewan yang dievaluasi

Jumlah hewan yang mati atau dikorbankan

Pengamatan klinis

Pengamatan nekropsi

Berat badan (%^a)

Konsumsi makanan (%^a)

Rerata jumlah hari sebelum kawin

Jumlah jantan yang kawin

Jumlah jantan yang subur (5)

- Tidak ada temuan penting + Ringan ++ Sedang +++ Berat (6)
(7)* - p<0.05 ** - p<0.01

a - Setelah empat minggu pemberian Obat. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemaknaan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan). (bersambung)

2.4.2.12 (1) Toksisitas reproduksi dan pengembangan No. Studi (Lanjutan)

Dosis harian (mg/kg) 0 (Kontrol)

Betina

Toksikokinetik: AUC () (4)

Jumlah yang dievaluasi

Jumlah hewan mati atau dikorbankan

Pengamatan klinis

Pengamatan nekropsi

Berat Badan Sebelum Kawin (%^a)

Berat Badan Sewaktu hamil (%^a)

Konsumsi Makanan Sebelum Kawin (%^a)

Konsumsi Makanan Sewaktu hamil (%^a)

Rerata Jumlah Siklus Estrus/ 14 hari

Rerata Jumlah Hari Sebelum Kawin

Jumlah Sperma Positif pada Betina

Jumlah Betina yang Hamil

Jumlah Aborsi atau dengan Total Resorpsi *Litter*

Rerata Jumlah *Corpora Lutea*

Rerata Jumlah Implantasi

% Rerata Kehilangan Praimplantasi

Rerata Jumlah *conceptuses* hidup

Rerata Jumlah Resorpsi

Jumlah *conceptuses* mati

% rerata kehilangan pascaimplantasi

- Tidak ada temuan penting. + Ringan ++ Sedang +++ Berat (6)
(7)* - p<0.05 ** - p<0.01

a - Pada akhir periode kawin atau hamil. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemaknaan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan).

Catatan untuk tabel 2.4.2.12, 2.4.2.13 dan 2.4.2.14

- (1) Jika terdapat banyak studi jenis ini, tabel harus diberi nomor secara berurutan (misal, 2.4.2.12A, 2.4.2.12B, 2.4.2.13A, 2.4.2.13B).
- (2) *International Nonproprietary Name (INN)*.
- (3) Jika digunakan desain studi yang dimodifikasi, tabel harus disesuaikan
- (4) AUC kadar tunak, C_{max} , atau informasi toksikokinetik lain yang mendukung studi. Jika informasi berasal dari studi yang terpisah, nomor studi harus dicantumkan dalam catatan kaki.
- (5) **PRESENTASI HASIL DAPAT DILIHAT PADA FORMAT BAKU INI. PENYAJIAN DATA HARUS FLEKSIBEL DAN SESUAI BERDASARKAN ANALISIS STATISTIK DAN DESAIN STUDI YANG OPTIMAL.** Jika parameter tambahan memperlihatkan perubahan yang terkait Obat, maka parameter tersebut harus ditambahkan ke dalam tabel. Catatan kaki harus digunakan untuk memberikan informasi tambahan tentang pengujian dan hasil (jika perlu).
- (6) Atau skala lain yang sesuai.
- (7) Metode analisis statistik harus disebutkan.
- (8) Hari Kawin harus disebutkan (misalnya, Hari ke- 0 atau Hari ke-1).

2.4.2.13	(1) Toksisitas reproduksi dan pengembangan - Efek pada Pengembangan Embrio janin (3)	Judul Laporan:	Obat uji: (2)
Desain studi :	Lama pemberian obat: Hari Kawin: (8)	No Studi.	
Species/Strain :	Hari Bagian-C:	Lokasi dalam CTD: Vol.	
Umur awal studi:	Cara pemberian:	Hal.	
Tanggal pemberian dosis pertama:	Pembawa/Formulasi:	Kepatuhan terhadap GLP:	
Ciri-ciri khusus :			
NOAEL			
Fo Betina:			
F1 Litters:			
<u>Dosis harian (mg/kg)</u>	<u>0 (Kontrol)</u>		
<u>Dams/Does:</u>	Toksikokinetik: AUC () (4)		
	Jumlah hewan hamil Jumlah hewan mati atau dikorbankan (5) Jumlah aborsi atau Total Resopsi Litter Pengamatan klinis Pengamatan nekropsis Berat badan (% ^a) Konsumsi makanan (% ^a) Rerata jumlah Corpora Lutea Rerata jumlah implantasi Rerata % kehilangan praimplantasi		
- Tidak ada temuan	++	G = Hari kehamilan	
penting	+ Ringan	Sedang	+++ Berat (6)
(7)* - p<0.05	** - p<0.01		
a - Pada akhir periode pemberian Obat. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemaknaan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan) (Bersambung)			

2.4.2.13 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan

No. Studi.

(Bersambung)

Dosis Harian
(mg/kg)

0 (Kontrol)

Litters:

Jumlah *Litter* yang dievaluasi

Jumlah Janin Hidup

Rerata jumlah Resorpsi

Jumlah *Litter* dengan Janin Mati

Rerata % Kehilangan Pascaimplantasi

Rerata Berat Badan Janin (g)

Rasio Jenis Kelamin

Janin

Kelainan Janin:

External Gross

Anomali Viseral

Anomali Rangka

Total Janin yang terpengaruh (*Litter*)

- Tidak ada temuan yang penting

* - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

<p>2.4.2.14 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan - Efek pada Perkembangan Pra dan Pascakelahiran, Termasuk Fungsi Maternal (3)</p>	<p>Judul Laporan:</p>	<p>Obat Uji: (2)</p>
<p>Desain Studi:</p>	<p>Lama Pemberian Obat: No. Studi</p>	
<p>Spesies/Galur:</p>	<p>Hari Kawin: (8)</p>	
<p>Usia Awal Studi</p>	<p>Cara Pemberian: Lokasi dalam CTD: Vol. Hal.</p>	
<p>Tanggal Pemberian Dosis Pertama:</p>	<p>Pembawa/Formulasi:</p>	
<p>Ciri-ciri Khusus:</p>	<p>Litter yang Terkumpul/Tidak</p>	<p>Kepatuhan</p>
<p>NOAEL</p>	<p>Terkumpul:</p>	<p>terhadap GLP:</p>
<p>FO Betina:</p>		
<p>F1 Jantan:</p>		
<p>F1 Betina:</p>		
<p><u>Dosis Harian (mg/kg)</u></p>	<p><u>0 (Kontrol)</u></p>	
<p><u>Fo Betina:</u> Toksikokinetik: AUC () (4) Jumlah yang Hamil Jumlah yang Mati atau dikorbankan Jumlah Aborsi atau Total Resorpsi Litter Pengamatan Klinik Pengamatan Nekropsi Berat Badan saat Hamil (%^a) Berat Badan saat Laktasi (%^a) Konsumsi Makanan saat Hamil (%^a) Konsumsi Makanan saat Laktasi (%^a) Rerata lama Kehamilan (hari) Kelahiran yang Abnormal</p>	<p>(5)</p>	
<p>- Tidak ada temuan yang penting.</p>	<p>+ Ringan</p>	<p>++ Sedang</p>
<p>(7)* - p<0.05</p>	<p>** - p<0.01</p>	<p>+++ Berat (6)</p>
<p>a - Pada akhir kehamilan atau laktasi. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemaknaan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan) (Bersambung)</p>	<p>G = Hari Kehamilan</p>	<p>L = Hari Laktasi</p>

2.4.2.14 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan

No. Studi
(Lanjutan)

Dosis Harian (mg/kg)

0 (Kontrol)

F1 Litter:
Sebelum disapih

Jumlah *Litter* yang dievaluasi
Rerata Jumlah Implantasi
Rerata Jumlah Anak/*Litter*
Rerata Jumlah Anak Lahir Hidup /*Litter*
Jumlah *Litter* dengan Anak Lahir Mati
Anak yang Bertahan Hidup Sampai Hari ke-4
Anak yang Bertahan Hidup Sampai Disapih
Jumlah Total *Litter* yang Hilang
Perubahan Berat Badan Anak^a (g)
Rasio Jenis Kelamin Anak
Tanda-Tanda Klinik Anak
Pengamatan Pascakematian Anak

F1 Jantan:
Setelah disapih

Jumlah anak setelah disapih per *Litter* yang dievaluasi
Jumlah mati atau dikorbankan
Pengamatan Klinik
Pengamatan nekropsi
Perubahan berat badan^b (g)
Konsumsi Makanan (%^c)
Pemisahan *Preputial*
Fungsi Sensorik
Aktivitas Motorik
Kemampuan belajar dan mengingat
Rerata Jumlah Hari Sebelum Kawin
Jumlah Jantan yang Dikawinkan
Jumlah Jantan yang Subur

- Tidak ada temuan yang penting + Ringan ++ Sedang +++ Berat (6)
(7)* - p<0.05 ** - p<0.01

a - Sejak lahir sampai disapih

b - Sejak disapih sampai kawin

c - Pada akhir periode setelah disapih. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemaknaan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan) (Bersambung)

2.4.2.14 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan No. Studi (Lanjutan)

Dosis Harian (mg/kg) 0 (Kontrol)

- F1 Betina:
Setelah disapah
- Jumlah Anak Setelah Disapah yang Dievaluasi
 - Jumlah yang Mati atau Dikorbankan
 - Pengamatan Klinik
 - Pengamatan Nekropsi
 - Perubahan Berat Badan Sebelum kawin^a (g)
 - Perubahan Berat Badan saat Hamil (g)
 - Konsumsi Makanan Sebelum Kawin (%^b)
 - Konsumsi Makanan Saat Hamil (%^b)
 - Rerata Usia Patensi Vagina (Hari)
 - Fungsi Sensorik
 - Aktivitas Motorik
 - Kemampuan belajar dan mengingat
 - Rerata Jumlah Hari Sebelum Kawin
 - Jumlah Betina dengan Positif Sperma
 - Jumlah Betina yang Hamil
 - Rerata Jumlah *Corpora Lutea*
 - Rerata Jumlah Implantasi
 - Rerata % Kehilangan Praimplantasi
- F2 Litter:
- Rerata jumlah zigot yang hidup/*Litter*
 - Rerata Jumlah Resorpsi
 - Jumlah *Litter* dengan zigot mati
 - Jumlah zigot mati
 - Rerata % kehilangan Pascaimplantasi
 - Berat Badan Janin (g)
 - Rasio Jenis Kelamin janin (% jantan)
 - Anomali Janin

- Tidak ada temuan yang penting. + Ringan ++ Sedang +++ Berat (6)
(7)* - p<0.05 ** - p<0.01

a - Sejak disapah sampai kawin.

b - Pada akhir periode *prematuring* atau kehamilan. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemaknaan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan).
(Bersambung)

2.4.2.14 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan		No. Studi (Lanjutan)
<u>Dosis Harian (mg/kg)</u>		<u>0 (Kontrol)</u>
<u>F1 Betina:</u>	Jumlah anak setelah disapih yang dievaluasi	
Setelah disapih	Jumlah yang mati atau dikorbankan yang hampir mati	
	Pengamatan Klinik	
	Pengamatan Nekropsi	
	Perubahan Berat Badan Sebelum Kawin ^a (g)	
	Perubahan Berat Badan saat Hamil (g)	
	Konsumsi Makanan Sebelum Kawin (% ^b)	
	Konsumsi Makanan Saat Hamil (% ^{ab})	
	Rerata usia Patensi Vagina (hari)	
	Fungsi Sensorik	
	Aktivitas Motorik	
	Kemampuan belajar dan Mengingat	
	Rerata Jumlah Hari Sebelum Kawin	
	Jumlah Betina dengan Positif Sperma	
	Jumlah Betina yang Hamil	
	Rerata Lama Kehamilan	
	Kelahiran yang Abnormal	
<u>F2 Litter:</u>	Jumlah <i>Litter</i> yang dievaluasi	
	Rerata Jumlah Implantasi	
	Rerata Jumlah Anak/ <i>Litter</i>	
	Rerata Jumlah Anak Lahir Hidup/ <i>Litter</i>	
	Rerata Jumlah Anak Lahir Mati / <i>Litter</i>	
	Anak yang Bertahan Hidup sampai Hari Ke-4	
	Anak yang Bertahan Hidup sampai Masa Disapih	
	Perubahan Berat Badan Anak (g)	
	Rasio Jenis Kelamin Anak	
	Tanda-Tanda Klinik Anak	
	Pengamatan Nekropsi anak	
-	Tidak ada temuan yang penting.	+ Ringan ++ Sedang +++ Berat (6)
(7)*	- p<0.05	** - p<0.01
a -	Sejak lahir sampai kawin.	
b -	Pada akhir periode sebelum kawin atau kehamilan. Untuk kontrol, digunakan nilai rerata kelompok. Untuk kelompok Obat, digunakan nilai persen perbedaan dari kontrol. Kebermaknaan statistik berdasarkan data aktual (bukan nilai persen perbedaan).	

Catatan: Format Alternatif untuk Kelahiran Normal

2.4.2.16 Toleransi Lokal (1)

Obat Uji: (2)

<u>Spesies/ Galur</u>	<u>Cara Pemberian</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Jenis Kelamin dan Jumlah per Kelompok</u>	<u>Temuan yang Bermakna</u>	<u>Nomor Studi</u>
---------------------------	---------------------------	--------------------------	--	---------------------------------	--------------------

Catatan: (1) Semua studi toleransi lokal harus diringkas.
(2) *International Nonproprietary Name (INN)*.

2.3.2.17 Studi Toksisitas Lokal
(1)

Obat uji: (2)

<u>Spesies/ Galur</u>	<u>Cara Pemberian</u>	<u>Durasi Pemberian Dosis</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Jenis Kelamin dan Jumlah per Kelompok</u>	<u>Temuan yang Bermakna</u>	<u>Nomor Studi</u>
---------------------------	---------------------------	-----------------------------------	--------------------------	--	-----------------------------	------------------------

Catatan: (1) Semua studi toksisitas lokal harus ringkas.
(2) *International Nonproprietary Name (INN)*.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN IX
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

DOKUMEN KLINIK

Dokumen klinik terdiri dari Tinjauan Studi Klinik (*Clinical Overview*), Ringkasan Studi Klinik (*Clinical Summary*), Matriks Studi Klinik (*Tabular Listing of All Clinical Studies*), dan Laporan Studi Klinik (*Clinical Study Reports*).

SUBBAGIAN A: TINJAUAN STUDI KLINIK

Tinjauan Studi Klinik ini dimaksudkan untuk memberikan analisis kritis terhadap data klinik di dokumen teknis umum (*Common Technical Dossier/CTD*).

Tinjauan Studi Klinik mengacu pada data Registrasi yang ada dalam Ringkasan Studi Klinik komprehensif, Laporan Studi Klinik individual dan laporan lain yang relevan; terutama menyajikan kesimpulan dan implikasi dari data tersebut, dan tidak sekadar rekapitulasi. Secara khusus, Ringkasan Studi Klinik menyajikan ringkasan faktual yang rinci tentang informasi klinik dalam CTD, dan Tinjauan Studi Klinik memberikan pembahasan ringkas dan interpretasi temuan tersebut bersama dengan informasi relevan lainnya (misalnya, data hewan yang relevan atau isu mutu produk yang mungkin memiliki dampak klinik).

Tinjauan Studi Klinik digunakan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan untuk mengkaji Registrasi pada bagian klinik. Tinjauan ini juga menjadi referensi mengenai temuan klinik keseluruhan bagi penilai yang terlibat dalam mengkaji bagian lain dalam proses Registrasi. Tinjauan Studi Klinik menyajikan kekuatan dan keterbatasan program pengembangan dan hasil studi, menganalisis manfaat dan risiko penggunaan produk Obat dan menjelaskan bagaimana hasil studi menunjang bagian penting informasi Obat.

Untuk mencapai tujuan tersebut Tinjauan Studi Klinik haruslah:

- Menggambarkan dan menjelaskan pendekatan keseluruhan terhadap pengembangan klinik suatu produk Obat, termasuk keputusan desain studi.
- Menilai mutu desain dan kinerja studi, termasuk pernyataan mengenai kepatuhan terhadap Cara Uji Klinik yang Baik.
- Memberikan tinjauan singkat mengenai temuan klinik, termasuk keterbatasan yang penting untuk diketahui (misalnya, kurangnya perbandingan dengan pembanding aktif yang relevan, atau tidak adanya informasi tentang beberapa populasi subjek, tentang *endpoint* yang terkait, atau pada penggunaannya dalam terapi kombinasi).
- Memberikan evaluasi tentang manfaat dan risiko berdasarkan kesimpulan studi klinik yang relevan, termasuk interpretasi bagaimana temuan efikasi dan keamanan menunjang dosis yang diajukan dan indikasi target, serta

evaluasi terhadap bagaimana informasi Obat dan pendekatan lainnya akan mengoptimalkan manfaat dan mengelola risiko.

- Membahas khasiat atau isu keamanan tertentu yang dihadapi dalam pengembangan, dan bagaimana hal-hal ini dievaluasi dan diselesaikan.
- Mengeksplorasi isu yang belum terselesaikan, menjelaskan mengapa isu tersebut tidak harus dianggap sebagai hambatan dalam memberikan persetujuan, dan menjelaskan rencana untuk mengatasinya.
- Menjelaskan dasar dari aspek-aspek penting atau aspek yang tidak biasa dari informasi Obat.

Tinjauan Studi Klinik umumnya merupakan dokumen singkat (sekitar tiga puluh halaman) tetapi panjangnya bergantung pada kompleksitas pengajuan. Disarankan untuk menggunakan grafik dan tabel dalam isi teks untuk meringkas dan memudahkan pemahaman, tetapi bukan berarti materi yang disajikan lengkap di bagian lain diulang pada Tinjauan Studi Klinik. Dianjurkan untuk menyesuaikan isi Tinjauan Studi Klinik dengan keterangan yang lebih rinci dalam Ringkasan Studi Klinik atau Laporan Studi Klinik.

ISI TINJAUAN STUDI KLINIK

1. Alasan Pengembangan Obat.
2. Tinjauan Biofarmasetika.
3. Tinjauan Farmakologi Klinik.
4. Tinjauan Khasiat.
5. Tinjauan Keamanan.
6. Kesimpulan Manfaat dan Risiko.

PEMBAHASAN ISI TINJAUAN STUDI KLINIK

1. Alasan Pengembangan Obat

Pembahasan tentang alasan pengembangan haruslah:

- Mengidentifikasi kelas farmakologi Obat.
- Mendeskripsikan kondisi patofisiologi/klinis tertentu yang dimaksudkan akan diobati, dicegah, atau didiagnosis oleh produk Obat (indikasi target).
- Merangkum latar belakang ilmiah yang menunjang penelitian produk Obat untuk indikasi yang diteliti.
- Menjelaskan secara singkat program pengembangan klinik Obat, termasuk studi klinik yang sedang berlangsung maupun yang direncanakan dan dasar keputusan untuk mengajukan Registrasi.
- Menjelaskan kesesuaian atau ketidaksesuaian terhadap standar terkini terkait desain, pelaksanaan dan analisis studi yang mengacu pada literatur terpublikasi. Diidentifikasi pedoman regulasi (setidaknya dari wilayah dimana Tinjauan Studi Klinik ini diajukan), disertai pembahasan dan penerapannya.

2. Tinjauan Biofarmasetika

Pada bagian ini dijelaskan analisis kritis terkait bioavailabilitas yang mungkin mempengaruhi khasiat dan/atau keamanan dari formulasi yang akan dipasarkan (misalnya, bentuk sediaan/proporsionalitas kekuatan,

perbedaan antara formulasi yang akan dipasarkan dengan yang digunakan dalam uji klinik, dan pengaruh makanan terhadap paparan).

3. Tinjauan Farmakologi Klinik

Pada bagian ini dijelaskan analisis kritis terhadap farmakokinetik (PK), farmakodinamik (PD), dan data *in vitro* dengan mempertimbangkan semua data yang relevan dan mendukung kesimpulan yang diambil. Bila ada hasil yang tidak lazim dan berpotensi menjadi masalah, harus dijelaskan.

Bagian ini membahas:

- Farmakokinetik (PK), misalnya perbandingan PK pada subjek sehat, subjek sakit, dan populasi khusus; PK terkait dengan faktor intrinsik (misalnya umur, jenis kelamin, ras, gangguan ginjal dan hati) dan terkait dengan faktor ekstrinsik (misalnya merokok, obat-obatan yang dikonsumsi secara bersamaan, diet); kecepatan dan besarnya absorpsi, distribusi, termasuk ikatan protein plasma; jalur metabolik khusus, termasuk pengaruh kemungkinan polimorfisme genetik dan pembentukan metabolit aktif dan tidak aktif, ekskresi, perubahan farmakokinetik yang tergantung pada waktu, isu stereokimia; interaksi PK yang relevan secara klinik dengan Obat atau bahan lainnya.
- Farmakodinamik (PD), misalnya informasi tentang mekanisme kerja, seperti ikatan reseptor; *onset* dan/atau *offset* aksi; hubungan antara pengaruh farmakodinamik yang diharapkan dan tidak diharapkan dengan dosis atau konsentrasi plasma (yaitu, hubungan PK/PD); dukungan PD terhadap dosis yang diajukan dan interval pemberian dosis; interaksi PD yang relevan secara klinik dengan produk Obat atau bahan lainnya, serta respon akibat perbedaan genetik.
- Interpretasi hasil dan implikasi studi imunogenisitas, studi mikrobiologi klinik atau studi PD spesifik untuk golongan Obat sejenis.

4. Tinjauan Khasiat

Pada bagian ini menjelaskan analisis kritis terhadap data klinik yang berkaitan dengan khasiat Obat sesuai target populasi. Analisis ini harus mempertimbangkan semua data yang relevan, baik positif maupun negatif, dan harus menjelaskan mengapa dan bagaimana data tersebut menunjang indikasi yang diajukan. Dilakukan identifikasi terhadap studi yang dianggap relevan untuk evaluasi khasiat, dan harus dicantumkan alasan mengapa studi yang cukup dan berpembanding baik dianggap tidak relevan. Studi yang dihentikan secara prematur harus dicatat dan dipertimbangkan dampaknya.

Hal-hal berikut harus dipertimbangkan:

- Gambaran populasi subjek yang relevan, termasuk gambaran demografis, stadium penyakit, setiap kovariat yang berpotensi penting lainnya, setiap populasi subjek utama yang dikeluarkan dari studi yang penting, serta partisipasi anak dan lanjut usia (ICH E11 dan E7). Harus dilakukan pembahasan terhadap perbedaan antara populasi yang diteliti dengan populasi yang akan menerima Obat setelah dipasarkan.
- Implikasi dari desain studi, termasuk pemilihan subjek, durasi studi, serta pemilihan *endpoint* dan kelompok pembanding. Perhatian khusus harus diberikan untuk *endpoint* dengan hasil studi yang masih terbatas. Penggunaan *surrogate endpoint* harus dijustifikasi. Validasi dari setiap skala yang digunakan harus dibahas.

- Pada studi noninferioritas yang digunakan untuk menunjukkan khasiat, bukti yang diberikan harus menunjang penentuan bahwa penelitian tersebut memiliki sensitivitas dalam penetapan kadar dan dalam memberikan justifikasi pemilihan margin noninferioritas (ICH E10).
- Metode statistik dan masalah yang dapat mempengaruhi interpretasi hasil studi (misalnya, modifikasi penting terhadap desain studi, termasuk penilaian *endpoint* dan analisis yang direncanakan seperti yang ditetapkan dalam protokol asli, dukungan terhadap setiap analisis yang tidak direncanakan, prosedur untuk menangani data yang hilang, dan koreksi untuk beberapa *endpoint*).
- Persamaan dan perbedaan hasil antara berbagai studi, atau dalam berbagai subkelompok subjek yang berbeda di dalam studi, dan pengaruhnya pada interpretasi data khasiat.
- Hubungan yang diamati antara khasiat, dosis dan regimen dosis untuk masing-masing indikasi, baik dalam populasi secara keseluruhan maupun dalam berbagai subkelompok subjek yang berbeda (ICH E4).
- Pada produk yang ditujukan untuk penggunaan jangka panjang, bukti khasiat yang berkaitan dengan pemeliharaan khasiat jangka panjang dan penentuan dosis jangka panjang. Perkembangan toleransi harus dipertimbangkan.
- Data yang menunjukkan bahwa hasil pengobatan dapat ditingkatkan melalui pemantauan konsentrasi dalam plasma (jika ada), dan dokumentasi untuk rentang konsentrasi dalam plasma yang optimal.
- Relevansi klinik dari besarnya efek yang diamati.
- Sifat dan besarnya manfaat klinik yang diharapkan dan justifikasinya jika hasil studi menggunakan *surrogate endpoint*.
- Khasiat pada populasi khusus. Jika khasiat diklaim dengan data klinik yang tidak memadai dalam populasi, harus didukung dengan data ekstrapolasi khasiat dari populasi umum.

5. Tinjauan Keamanan

Pada bagian ini menjelaskan ringkasan analisis kritis tentang data keamanan, mencatat hasil yang dapat menunjang dan memberikan justifikasi informasi Obat yang diajukan.

Analisis kritis terhadap keamanan harus mempertimbangkan:

- Karakteristik efek yang tidak diinginkan dari kelas farmakologi. Pendekatan yang diambil untuk memantau efek yang sama.
- Pendekatan khusus untuk monitoring efek yang tidak diinginkan tertentu (misalnya pada mata, perpanjangan interval QT).
- Toksikologi hewan yang relevan dan informasi mutu produk. Temuan yang mempengaruhi atau dapat mempengaruhi evaluasi keamanan dalam penggunaan klinik.
- Sifat populasi subjek dan luasnya pemaparan, baik untuk Obat uji maupun pembanding. Terbatasnya *database* keamanan, misalnya berkaitan dengan kriteria inklusi/eksklusi dan demografi subjek yang diteliti serta implikasi keterbatasan yang berkaitan dengan prediksi keamanan produk di pasaran.

- Efek yang tidak diinginkan, yang lazim dan tidak serius. Pembahasan harus singkat, fokus pada kejadian dengan frekuensi yang relatif tinggi, kejadian yang lebih sering dibandingkan pada plasebo dan kejadian yang diketahui terjadi pada pembanding aktif atau Obat lain dari kelas terapi yang sama. Kejadian yang lebih atau kurang umum atau bermasalah (mempertimbangkan lamanya dan derajat kejadian yang diamati) dengan Obat uji dibandingkan dengan pembanding aktif harus diberi perhatian khusus.
- Kejadian tidak diinginkan yang serius (KTDS). Bagian ini harus membahas jumlah dan frekuensi kejadian tidak diinginkan (KTD) yang serius, termasuk kematian, dan KTD lain yang bermakna (misalnya, kejadian yang mengarah ke penghentian atau modifikasi dosis), dan harus membahas hasil yang diperoleh Obat uji versus pembanding. Setiap kesimpulan tentang hubungan kausal dengan Obat harus dicantumkan. Hasil temuan uji laboratorium yang merefleksikan kemungkinan efek medis yang serius harus dipertimbangkan.
- Persamaan dan perbedaan hasil antar penelitian, dan pengaruhnya terhadap interpretasi data keamanan.
- Perbedaan angka KTD dalam subkelompok populasi, seperti yang ditentukan oleh faktor demografi, berat badan, penyakit yang terjadi bersamaan, terapi yang dilakukan bersamaan, atau metabolisme polimorfisme.
- Hubungan antara KTD dengan dosis, regimen dosis, dan durasi pengobatan.
- Keamanan jangka panjang (E1a).
- Metode untuk mencegah, mengurangi, atau mengelola KTD.
- Reaksi karena overdosis, potensi untuk ketergantungan, *rebound phenomena* dan penyalahgunaan, atau kurangnya data mengenai masalah ini.
- Pengalaman pemasaran di seluruh dunia. Hal-hal berikut ini harus dibahas secara singkat:
 - Luasnya pengalaman di seluruh dunia,
 - Setiap masalah keamanan baru atau berbeda yang teridentifikasi,
 - Tindak lanjut regulatori yang berkaitan dengan keamanan.

6. Kesimpulan Manfaat dan Risiko

Pada bagian ini menjelaskan seluruh kesimpulan yang diperoleh pada bagian sebelumnya tentang biofarmasetika, farmakologi klinik, khasiat dan keamanan Obat dan untuk memberikan penilaian keseluruhan dari manfaat dan risiko penggunaannya dalam praktik klinik. Selain itu, implikasi dari setiap penyimpangan dari saran regulatori atau pedoman dan setiap keterbatasan data harus dibahas. Penilaian ini mencakup aspek-aspek penting dari informasi Obat yang diajukan dan juga mempertimbangkan risiko dan manfaat Obat ketika dibandingkan dengan pengobatan alternatif yang tersedia atau tanpa pengobatan pada penyakit dimana tanpa pengobatan merupakan pilihan yang secara medis dapat diterima. Jika ada risiko terhadap individu selain penerima Obat, risiko ini harus dijelaskan (misalnya, risiko munculnya *strain* bakteri yang resisten terhadap Obat dengan meluasnya penggunaan antibiotik untuk penyakit ringan).

Analisis manfaat dan risiko umumnya ringkas, tetapi harus menjelaskan hal-hal penting sebagai berikut:

- Khasiat Obat untuk setiap indikasi yang diajukan.
- Temuan keamanan yang bermakna dan tindakan yang dapat meningkatkan keamanan.
- Hubungan dosis-respon dan dosis-toksisitas, rentang dosis optimal dan regimen dosis.
- Khasiat dan keamanan pada subpopulasi, misalnya yang ditentukan oleh umur, jenis kelamin, kelompok etnis, fungsi organ, keparahan penyakit dan polimorfisme genetik.
- Data pada anak dalam kelompok usia yang berbeda, jika ada, dan rencana program pengembangan pada anak.
- Risiko terhadap subjek jika terjadi interaksi, baik yang telah dikenal maupun berpotensi terjadi, termasuk interaksi Obat-Obat maupun makanan-Obat, dan rekomendasi penggunaan Obat.
- Pengaruh potensial dari Obat yang mungkin mempengaruhi kemampuan untuk mengemudi atau mengoperasikan alat berat.

Contoh isu dan masalah yang mungkin memerlukan pembahasan lebih rinci tentang manfaat dan risiko mencakup:

- Obat diajukan untuk pengobatan penyakit nonfatal tetapi berpotensi menyebabkan keracunan serius, seperti tanda karsinogenisitas, teratogenisitas, potensi proaritmia (pengaruh pada interval QT), atau tanda ke arah hepatotoksisitas.
- Penggunaan yang diajukan didasarkan atas *surrogate endpoint* dan ada toksisitas penting yang terdokumentasi dengan baik.
- Penggunaan Obat yang aman dan/atau efektif sulit dipilih atau membutuhkan pendekatan manajemen yang memerlukan keahlian khusus dokter atau edukasi subjek.

SUBBAGIAN B: RINGKASAN STUDI KLINIK

Dokumen pada bagian ini tidak diperlukan untuk Registrasi Variasi Minor.

Ringkasan Studi Klinik dimaksudkan untuk menyajikan ringkasan rinci dari informasi klinik pada CTD. Termasuk di dalamnya informasi yang ada pada Laporan Studi Klinik, informasi dari metaanalisis atau analisis antarstudi yang laporan lengkapnya telah dimasukkan ke dalam Laporan Studi Klinik dan data pascapemasaran untuk Obat yang telah dipasarkan di negara lain.

Perbandingan dan analisis hasil antarstudi yang dijelaskan di dokumen ini difokuskan pada observasi faktual. Sebaliknya, dokumen Tinjauan Studi Klinik CTD menyajikan analisis kritis dari program studi klinik dan hasil-hasilnya, termasuk pembahasan dan interpretasi temuan klinik.

Panjang Ringkasan Studi Klinik sangat bervariasi tergantung pada informasi yang disampaikan, tetapi diharapkan Ringkasan Studi Klinik antara 50 – 400 halaman (tidak termasuk tabel-tabel yang dilampirkan).

ISI RINGKASAN STUDI KLINIK

1. RINGKASAN STUDI BIOFARMASETIKA DAN METODE ANALISIS TERKAIT
 - 1.1 Latar belakang dan tinjauan.
 - 1.2 Ringkasan hasil studi individual.
 - 1.3 Perbandingan dan analisis hasil dari berbagai studi.
Lampiran 1.

2. RINGKASAN STUDI FARMAKOLOGI KLINIK
 - 2.1 Latar belakang dan tinjauan.
 - 2.2 Ringkasan hasil dari studi individual.
 - 2.3 Perbandingan dan analisis hasil dari berbagai studi.
 - 2.4 Studi khusus.
Contoh 1: Immunogenisitas.
Contoh 2: Mikrobiologi klinik.
Lampiran 2.

3. RINGKASAN KHASIAT KLINIK
 - 3.1 Latar belakang dan tinjauan khasiat klinik.
 - 3.2 Ringkasan hasil dari studi individual.
 - 3.3 Perbandingan dan analisis hasil dari berbagai studi.
 - 3.4 Analisis informasi klinik yang relevan dengan pemberian dosis yang direkomendasikan.
 - 3.5 Khasiat yang persisten dan/atau efek toleransi.
Lampiran 3.

4. RINGKASAN KEAMANAN KLINIK
 - 4.1 Paparan terhadap Obat.
 - 4.2 Efek yang tidak diinginkan.
 - 4.3 Evaluasi laboratorium klinik.
 - 4.4 Tanda vital, temuan fisik dan observasi lain yang berhubungan dengan keamanan.
 - 4.5 Keamanan pada kelompok dan situasi khusus.
 - 4.6 Data pascapemasaran.
Lampiran 4.

5. SINOPSIS STUDI INDIVIDUAL

PEDOMAN RINCI RINGKASAN STUDI KLINIK

1. RINGKASAN STUDI BIOFARMASETIKA DAN METODE ANALISIS TERKAIT

- 1.1 Latar Belakang dan Tinjauan

Bagian ini menjelaskan tinjauan menyeluruh tentang proses pengembangan formulasi, performa bentuk sediaan secara *in vitro* dan *in vivo*, pendekatan umum dan penggunaan rasional dalam pengembangan profil bioavailabilitas (BA), bioekivalensi (BE), dan disolusi *in vitro*.

Pedoman dan literatur yang menjadi rujukan dalam merencanakan dan melakukan studi harus disebut. Subbagian ini juga harus menyajikan tinjauan metode analisis yang digunakan, dengan penekanan pada karakteristik kinerja validasi penetapan kadar

(misalnya rentang linearitas, sensitivitas, spesifisitas), dan kontrol kualitas (misalnya keakuratan dan presisi). Subbagian ini sebaiknya tidak menyajikan informasi rinci tentang studi individual.

1.2 Ringkasan Hasil Studi Individual

Disajikan matriks yang memuat seluruh studi biofarmasetika bersama dengan deskripsi naratif dari hasil studi individual yang memberikan data *in vitro* dan *in vivo* yang penting dan informasi yang relevan dengan BA dan BE (lihat *Lampiran 1* pada Bagian IV ini). Deskripsi naratif harus singkat, dan menjelaskan desain dan hasil yang kritis. Studi yang sama dapat dideskripsikan bersamaan dengan menekankan hasil studi individual dan perbedaan di antara studi tersebut. Narasi ini dapat diringkas dari sinopsis ICH E3. Rujukan atau *link* elektronik laporan lengkap setiap studi harus dimasukkan di dalam narasi.

1.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Antarstudi

Bagian ini menjelaskan ringkasan dari seluruh studi disolusi *in vitro*, BA, dan studi BA komparatif terhadap Zat Aktif atau Obat, dengan perhatian khusus pada perbedaan hasil antarstudi. Tinjauan ini merangkum temuan dalam teks dan tabel (lihat *Lampiran 1* pada Bagian IV ini) dan harus mempertimbangkan hal-hal berikut:

- Pengaruh formulasi dan perubahan dalam proses pembuatan Obat terhadap disolusi *in vitro* dan BA, serta kesimpulan tentang BE. Jika Obat yang mengandung zat yang kompleks (misalnya protein) mengalami perubahan formulasi dan proses pembuatan, dapat dilakukan studi farmakokinetik (PK) yang membandingkan Obat sebelum dan sesudah perubahan untuk memastikan karakteristik PK tidak berubah karena perubahan tersebut. Walaupun studi ini dianggap sebagai studi BE, umumnya tidak hanya menilai pelepasan Zat Aktif dari Obat, namun studi tersebut tetap harus dilaporkan. Perlu dicatat juga bahwa penelitian PK saja tidak cukup untuk menjamin kemiripan di antara Obat-obat tersebut. Pada kondisi tertentu, studi farmakodinamik (PD), studi klinik atau data antigenisitas mungkin diperlukan. Hasil studi tersebut (jika diperlukan) harus dicantumkan pada bagian dokumen yang tepat.
- Bukti tentang pengaruh makanan terhadap BA dan kesimpulan BE yang terkait dengan jenis makanan atau waktu makan (jika sesuai).
- Bukti tentang korelasi antara disolusi *in vitro* dengan BA, termasuk pengaruh pH terhadap disolusi, dan kesimpulan yang berhubungan dengan spesifikasi disolusi.
- Bioavailabilitas komparatif, termasuk kesimpulan BE untuk berbagai kekuatan bentuk sediaan.
- Bioavailabilitas komparatif antara formulasi studi klinik (untuk studi klinik yang memberikan bukti khasiat) dengan formulasi yang akan dipasarkan.
- Sumber dan besarnya variabilitas intra dan antarsubjek yang diamati untuk masing-masing formulasi dalam studi BA komparatif.

Lampiran 1.

Tabel dan gambar diletakkan di dalam teks pada Subbagian yang sesuai sehingga dokumen mudah dibaca. Tabel-tabel yang panjang dapat disajikan pada lampiran di akhir Subbagian.

Tabel 1.1 dan 1.2 merupakan contoh format tabel untuk memberikan informasi dan hasil yang terkait dengan studi bioavailabilitas dan disolusi *in vitro*. Contoh tersebut memberikan hasil dan mengidentifikasi jenis dan desain studi. Tabel juga mencantumkan hasil studi BE dan memasukkan rasio *mean* (uji/rujukan) untuk C_{max} dan AUC serta *confidence interval* 90%, atau metrik terkini yang direkomendasikan untuk penilaian BE.

Tabel ini tidak dimaksudkan sebagai format baku, tetapi hanya untuk memberi ilustrasi tentang jenis informasi yang harus dipertimbangkan oleh Pendaftar dalam mendesain tabel untuk studi biofarmasetika. Pendaftar juga harus memutuskan apakah informasi dan hasil studi tersebut paling baik disajikan dalam bentuk tabel, teks, atau gambar. Jika penyajian hasil paling baik dalam bentuk teks dan gambar, maka tabel mungkin hanya digunakan untuk membuat daftar studi yang dilakukan.

Lihat Matriks: Format Baku Matriks Ringkasan Studi Klinik

2. RINGKASAN STUDI FARMAKOLOGI KLINIK

2.1 Latar Belakang dan Tinjauan

Pada bagian ini menjelaskan gambaran keseluruhan tentang studi farmakologi klinik. Studi ini termasuk studi klinik yang dilakukan untuk mengevaluasi farmakokinetika (PK) manusia, farmakodinamika (PD), dan studi *in vitro* yang dilakukan dengan sel manusia, jaringan, atau materi terkait proses PK (biomaterial manusia). Untuk produk vaksin, harus menjelaskan data respon imun yang mendukung pemilihan dosis, jadwal pemberian dosis, dan formulasi produk akhir. Jika sesuai, data relevan yang dirangkum pada Bagian 1, 3 dan 4 Subbagian C juga dapat dirujuk agar mendapatkan gambaran yang komprehensif tentang pendekatan dan alasan pengembangan farmakokinetika, farmakodinamika, PK/PD dan biomaterial manusia. Bab ini sebaiknya tidak memasukkan informasi studi individual rinci.

Bab ini dimulai dengan tinjauan singkat tentang studi biomaterial manusia yang dilakukan dan bertujuan untuk membantu interpretasi data PK dan PD. Studi tentang permeabilitas (misalnya absorpsi usus, lintasan sawar darah otak), ikatan protein, metabolisme hepatic, dan interaksi Obat yang berbasis metabolik sangat relevan, dan harus diikuti dengan tinjauan singkat tentang studi klinik yang dilakukan untuk mengkarakterisasi PK dan PD dari Obat, termasuk hubungan PK/PD pada subjek sehat dan subjek sakit. Aspek penting dari desain studi dan data analisis harus dicatat misalnya pemilihan dosis tunggal atau berulang yang digunakan, populasi penelitian, pemilihan *endpoint* PD, dan apakah pendekatan tradisional atau pendekatan populasi yang digunakan untuk mengumpulkan dan menganalisis data dalam menilai PK atau PD.

2.2 Ringkasan Hasil Studi Individual

Disajikan matriks yang memuat seluruh studi farmakologi klinik bersama dengan deskripsi naratif dari hasil studi individual yang memberikan data *in vitro* dan *in vivo* yang penting dan informasi yang relevan dengan PK, PD dan hubungan PK/PD (lihat *Lampiran 2* pada Bagian IV ini). Deskripsi naratif harus singkat dan menjelaskan desain dan hasil yang kritis. Studi yang sama dapat dideskripsikan bersamaan dengan menekankan hasil studi individual dan perbedaan di antara studi tersebut. Rujukan atau *link* elektronik laporan lengkap setiap studi harus dimasukkan di dalam narasi.

Ringkasan studi respon kadar (PK/PD) atau respon dosis dengan *endpoint* farmakodinamik dicantumkan pada bagian ini. Tetapi dalam beberapa kasus, jika studi respon dosis PD terkontrol baik atau respon kadar (PK/PD) memberikan bukti khasiat atau keamanan, maka studi tersebut harus dicantumkan pada Bagian 3 atau 4 dan cukup dirujuk pada bagian ini.

2.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Berbagai Studi

Pada bagian ini menggunakan hasil dari seluruh studi biomaterial manusia dan studi PK, PD dan PK/PD untuk menggambarkan karakteristik PK, PD dan hubungan PK/PD Obat. Pembahasan mencakup hasil yang terkait dengan variabilitas intra dan antarindividual yang mempengaruhi hubungan farmakokinetik.

Bagian ini (menggunakan teks dan tabel) dengan mencantumkan seluruh data dari berbagai studi yang berhubungan dengan hal-hal berikut:

- Studi metabolisme Obat dan interaksi Obat-Obat secara *in vitro* serta studi implikasi kliniknya.
- Studi PK pada manusia, termasuk estimasi terbaik dari parameter standar dan sumber variabilitas. Fokus pada bukti yang mendukung dosis dan individualisasi dosis pada target populasi dan populasi khusus misalnya anak atau lanjut usia, atau subjek dengan gangguan fungsi hati atau ginjal.
- Perbandingan antara PK dosis tunggal dan dosis berulang.
- Analisis PK populasi, seperti hasil berdasarkan sampel yang jarang antarstudi yang menerangkan variasi antarindividual dalam PK atau PD Zat Aktif Obat.
- Hubungan respon-dosis atau respon-kadar. Pembahasan ini harus fokus pada bukti yang mendukung pemilihan dosis dan interval dosis yang diteliti pada studi klinik yang penting. Selain itu, informasi yang mendukung petunjuk dosis pada Label yang diajukan harus dibahas pada Bagian 3.4.
- Inkonsistensi utama pada *database* biomaterial manusia, PK atau PD.

2.4 Studi Khusus

Pada bagian ini mencakup studi dengan data khusus yang relevan terhadap Obat tertentu. Untuk studi imunogenisitas dan studi lain yang datanya mungkin berkorelasi dengan studi PK, PD, keamanan,

dan/atau data khasiat, penjelasan tentang korelasi tersebut harus dirangkum. Pengaruh yang berpotensi pada PK, PD, keamanan dan/atau khasiat harus dipertimbangkan di bagian lain yang sesuai dari Ringkasan Studi Klinik, dengan rujukan silang ke bagian ini. Studi klinik yang membahas isu keamanan khusus sebaiknya tidak dilaporkan di sini, tetapi dilaporkan di Bagian 4.

Contoh 1: Imunogenisitas

Untuk produk protein dan produk lain yang reaksi imunologis khususnya telah diukur, data mengenai imunogenisitas dirangkum pada bagian ini. Untuk vaksin atau produk lain yang dimaksudkan untuk meningkatkan reaksi imun tertentu, data imunogenisitas dijelaskan di Subbagian Khasiat, Ringkasan Khasiat Klinik. Metode penetapan kadar yang digunakan dijelaskan dengan singkat dan informasi tentang kinerjanya dirangkum (misalnya sensitivitas, spesifisitas, reliabilitas, dan validitas).

Data tentang insidensi, titer, waktu onset dan durasi respon antibodi dirangkum untuk masing-masing jenis penetapan kadar antibodi yang digunakan (misalnya, IgG dengan ELISA, netralisasi). Hubungan antara pembentukan antibodi terhadap penyakit, pengobatan yang dilakukan bersamaan, dosis, durasi, regimen, dan formulasi, hendaknya dijelaskan dan dirangkum. Obat yang dimaksudkan untuk pengobatan kronis dan berkelanjutan, data tentang dampak terputusnya pengobatan terhadap antigenisitas harus dianalisis dan dirangkum.

Penting untuk merangkum analisis dari korelasi imunogenisitas yang berpotensi relevan secara klinik, misalnya untuk menentukan sejauh mana antibodi jenis tertentu atau dalam titer tertentu berkorelasi dengan perubahan pada PK, perubahan pada PD, hilangnya khasiat, hilangnya profil KTD, atau perkembangan KTD. Perhatian khusus harus diberikan pada kejadian yang mungkin dimediasi secara imunologis (misalnya *serum sickness*) dan kejadian yang mungkin diakibatkan oleh ikatan substansi endogen yang bereaksi silang oleh antibodi kepada Obat yang diberikan.

Contoh 2: Mikrobiologi Klinik

Untuk antimikroba atau antivirus, studi *in vitro* yang menjelaskan karakteristik spektrum aktivitas merupakan bagian penting dari program studi yang relevan terhadap khasiat klinik. Studi khasiat klinik yang mencakup karakterisasi paparan isolat klinik sebagai bagian dari penentuan khasiat dimasukkan ke dalam Bagian 3. Tetapi studi yang mengevaluasi temuan seperti pola paparan *in vitro* dari *strain* bakteri yang berasal dari negara lain dapat dijelaskan di sini.

Lampiran 2.

Tabel dan gambar harus dimasukkan ke dalam teks pada bagian yang sesuai jika hal itu memudahkan pembacaan dokumen. Tabel yang panjang disajikan pada lampiran di bagian akhir.

Tabel 2.1 disajikan sebagai contoh format berbentuk tabel untuk melaporkan informasi dan hasil yang berhubungan dengan studi farmakokinetik interaksi Obat-Obat. Tabel sejenis dapat disiapkan untuk studi PK/PD, studi respon-dosis, studi tentang pengaruh terhadap biomaterial manusia, dan studi PK populasi. Tabel ini tidak dimaksudkan sebagai format baku, tetapi hanya untuk memberi ilustrasi jenis informasi yang harus dipertimbangkan oleh sponsor dalam mendesain tabel mereka sendiri. Pendaftar juga harus memutuskan apakah informasi dan hasil studi farmakologi klinik paling baik disajikan dalam tabel, teks, atau gambar untuk memperjelas. Jika hasil paling baik disajikan dalam bentuk teks dan gambar, tabel mungkin hanya mencantumkan studi yang dilakukan.

Dalam mendesain tabel, untuk berbagai jenis studi farmakologi klinik seperti yang ditulis dalam daftar di bawah, Pendaftar harus mempertimbangkan untuk memasukkan informasi berikut ini. Contoh ini hanya sebagai ilustrasi, sponsor harus memutuskan informasi mana yang perlu disajikan.

- Studi metabolisme yang menggunakan biomaterial manusia: biomaterial yang digunakan (misalnya mikrosom, hepatosit), Obat *probe*, alur enzimatik dan % kontribusi serta parameter kinetik yang relevan (misalnya, V_{max} , K_m).
- Studi *in vitro* tentang interaksi Obat-Obat menggunakan biomaterial manusia: harus dijelaskan studi tentang Obat lain yang menghambat Obat Baru, metabolit yang dihambat, jalur enzimatik yang terpengaruh, rentang kadar inhibitor yang digunakan, nilai-nilai IC_{50} dan K_i , dan mekanisme inhibisi yang diajukan. Untuk studi tentang Obat Baru yang menghambat Obat lain, Obat dan metabolit yang dihambat harus dijelaskan, bersama dengan informasi yang disebutkan di atas.
- Studi PK populasi: kovariat yang diteliti, jumlah dan jenis subjek, ringkasan parameter statistik dan estimasi akhir dari *mean* (\pm simpangan baku) untuk parameter PK.

Lihat Matriks: Format Baku Matriks Ringkasan Studi Klinik

3. RINGKASAN KHASIAT KLINIK

Jika suatu Obat efektif untuk lebih dari satu indikasi, maka harus disajikan terpisah untuk masing-masing indikasi pada Bagian 3, meskipun indikasi yang berhubungan erat dapat disajikan bersama-sama. Jika lebih dari satu Bagian 3 yang diajukan, maka Bagian tersebut diberi tanda 3A, 3B, 3C dan seterusnya.

3.1 Latar Belakang dan Tinjauan Khasiat Klinik

Bagian ini menggambarkan studi berpembanding dan studi lain yang berhubungan dengan indikasi yang diajukan. Hasil studi yang berhubungan dengan keamanan dibahas pada Bagian 4.

Bagian ini dimulai dengan tinjauan ringkas tentang desain studi berpembanding yang dilakukan untuk mengevaluasi khasiat. Studi tersebut mencakup respon-dosis, perbandingan khasiat, khasiat jangka panjang dan studi khasiat pada subset populasi. Desain studi harus dijelaskan, seperti randomisasi, pembutaan (*blinding*), pilihan perlakuan pembeding, pilihan populasi subjek, gambaran

desain yang tidak biasa seperti *crossover*, atau *randomised withdrawal design*, penggunaan periode *run-in*, metode pengayaan lain, durasi penelitian, dan rencana analisis hasil studi. Meskipun bagian ini difokuskan pada investigasi klinik, data nonklinik dan data farmakologi klinik dapat juga dirujuk seperlunya untuk memberikan ringkasan komprehensif tentang pengalaman pada manusia yang terkait dengan khasiat. Bagian ini sebaiknya tidak memasukkan informasi studi individu secara rinci.

3.2 Ringkasan Hasil Studi Individual

Disajikan matriks yang memuat seluruh studi terkait khasiat Obat bersama dengan deskripsi naratif dari studi yang penting (lihat *Lampiran 3* pada Bagian IV ini). Deskripsi naratif harus singkat, dan menjelaskan desain dan hasil yang kritis. Studi yang sama dapat dideskripsikan bersamaan dengan mencatat hasil studi individual dan perbedaan di antara studi tersebut. Untuk studi yang juga berkontribusi pada analisis keamanan, narasi studi harus mencakup informasi tentang paparan Obat uji atau perbandingan terhadap subjek studi, dan bagaimana data keamanan dikumpulkan. Narasi ini dapat diringkas dari sinopsis ICH E3. Rujukan atau *link* elektronik laporan lengkap setiap studi harus dimasukkan di dalam narasi.

3.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Berbagai Studi

Teks, gambar, dan tabel digunakan sesuai kebutuhan (lihat *Lampiran 3* pada Bagian IV), Bagian 3.3 merangkum semua data karakterisasi khasiat Obat, termasuk analisis seluruh data. Inkonsistensi utama pada data terkait khasiat disebutkan dan bagian yang memerlukan eksplorasi mendalam diidentifikasi.

Bagian ini menjelaskan dua jenis analisis: perbandingan hasil studi individual, dan analisis data yang digabung dari berbagai studi. Rincian analisis yang lebih lengkap disajikan di bagian yang terpisah, yaitu diletakkan di Laporan Studi Klinik.

Bagian ini disesuaikan dengan bukti penting pada Bagian 2, seperti data yang mendukung bagian dosis dan cara penggunaan Obat pada Label. Data ini termasuk dosis dan interval dosis yang direkomendasikan, bukti yang terkait dengan individualisasi dosis, dan perlunya modifikasi dosis untuk kelompok khusus (misalnya subjek anak atau lanjut usia, atau subjek dengan gangguan hati atau ginjal), dan data yang relevan dengan hubungan respon-dosis atau respon-kadar (PK/PD).

3.3.1 Populasi Studi

Karakteristik demografi dan *baseline* subjek dari berbagai studi khasiat dijelaskan. Hal-hal berikut ini harus dijelaskan:

- Karakteristik penyakit (misalnya keparahan, durasi) dan pengobatan sebelumnya pada subjek studi, dan kriteria inklusi/eksklusi studi.
- Perbedaan pada karakteristik *baseline* dari populasi studi atau kelompok studi yang berbeda.

- Perbedaan antara populasi yang dimasukkan dalam analisis khasiat dan populasi subjek keseluruhan yang diharapkan akan menerima Obat tersebut jika kelak dipasarkan sebaiknya juga dicatat.
- Penilaian jumlah subjek yang *drop out* dari studi, waktu *withdrawal* (hari atau kunjungan studi tertentu selama masa studi atau *follow up*), serta alasan untuk tidak melanjutkan.

Penyajian dalam bentuk tabel yang menggabungkan dan membandingkan populasi dari berbagai studi akan bermanfaat.

3.3.2 Perbandingan Hasil Khasiat dari Seluruh Studi

Hasil seluruh studi yang didesain untuk mengevaluasi khasiat Obat harus dirangkum dan dibandingkan, termasuk studi yang tidak dapat disimpulkan atau memberikan hasil yang negatif. Perbedaan penting dalam desain studi seperti *endpoint*, kelompok pembanding, durasi studi, metode statistik populasi subjek, dan dosis harus diidentifikasi.

Perbandingan hasil dari berbagai studi difokuskan kepada *endpoint* primer yang dijelaskan sebelumnya. Akan tetapi jika *endpoint* primer melibatkan variabel atau titik waktu yang berbeda dalam studi khasiat yang berbeda, maka diperlukan penjelasan mengenai perbandingan antarstudi tentang elemen data penting yang didapatkan dari seluruh studi. Jika hasil dianggap penting seiring dengan waktu, maka hasil studi dapat ditampilkan dalam gambar yang menggambarkan perubahan seiring waktu pada setiap studi.

Derajat kepercayaan (*Confidence intervals/CI*) untuk efek pengobatan diberikan untuk membantu interpretasi. Jika plasebo dan Obat uji menunjukkan perbedaan perubahan dari *baseline*, maka nilai *baseline* dan besarnya pengaruh pada kelompok perlakuan, termasuk plasebo dan pembanding aktif (jika digunakan), harus dibuat tabel atau teks yang menjelaskan suatu gambar. Jika tujuan pengujian pembanding aktif adalah untuk menunjukkan ekivalensi atau noninferioritas, maka perbedaan rasio hasil antara perlakuan tersebut harus diberikan dalam derajat kepercayaan (*Confidence intervals/CI*). Hasil harus dievaluasi menggunakan kriteria yang didefinisikan sebelumnya untuk menentukan ekivalensi atau noninferioritas. Alasan untuk kriteria dan dukungan untuk menentukan bahwa studi tersebut mempunyai sensitivitas *assay* harus dijelaskan (lihat ICH E10).

Perbedaan hasil yang penting di antara studi yang mempunyai desain serupa harus dibahas. Perbandingan faktor antarstudi yang mungkin berkontribusi terhadap perbedaan hasil berbagai studi dijelaskan.

Jika dilakukan metaanalisis terhadap studi klinik, harus jelas apakah analisis ini dilakukan menurut protokol yang ditentukan sebelumnya atau merupakan *post hoc exercise*.

Perbedaan dalam desain studi atau populasi, atau dalam pengukuran khasiat antara berbagai studi harus dijelaskan agar dapat dilakukan penilaian terhadap relevansi dan validitas hasil dan kesimpulan (lihat ICH E9). Penjelasan yang rinci tentang metodologi dan hasil metaanalisis harus dijelaskan dalam laporan yang terpisah (Laporan Studi Klinik).

3.3.3 Perbandingan Hasil dalam Subpopulasi

Hasil studi individual atau tinjauan analisis khasiat dalam populasi khusus dirangkum pada bagian ini. Tujuan perbandingan ini adalah untuk menunjukkan apakah pengaruh perlakuan yang diklaim teramati secara konsisten pada semua subpopulasi yang relevan, terutama mereka yang mempunyai alasan khusus untuk diperhatikan. Perbandingan ini mungkin saja menyoroti variasi khasiat yang besar yang kemudian memerlukan investigasi dan pembahasan lebih dalam. Namun demikian, analisis semacam ini terbatas (ICH E9), dan penting untuk dicatat bahwa tujuan analisis tersebut bukan untuk memberikan dasar untuk klaim tertentu ataupun untuk memperbaiki bukti khasiat pada situasi di mana hasil keseluruhan tidak sesuai dengan yang diharapkan.

Mengingat terbatasnya ukuran sampel dalam studi individual, analisis terhadap berbagai studi harus dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh faktor demografi (umur, jenis kelamin, dan ras) terhadap khasiat. Faktor khusus dapat muncul dari hal yang umum (misalnya, golongan lanjut usia) atau dari isu khusus yang berhubungan dengan farmakologi Obat atau yang muncul pada awal pengembangan Obat. Khasiat pada populasi anak harus dianalisis secara rutin pada pengajuan indikasi untuk anak. Jika analisis data terlalu luas, dilakukan analisis khasiat yang rinci dan diletakkan pada Laporan Studi Klinik dengan hasil analisisnya dijelaskan pada bagian ini.

3.4 Analisis Informasi Klinik yang Relevan terhadap Rekomendasi Pemberian Dosis

Bagian ini menjelaskan ringkasan terpadu dan analisis dari seluruh data yang terkait dengan hubungan efektivitas respon-dosis atau respon kadar dalam darah (termasuk hubungan dosis-kadar dalam darah), sehingga memberi kontribusi pada pemilihan dosis dan pilihan interval dosis. Data yang relevan dari studi nonklinik dapat dirujuk, dan data yang relevan dari studi farmakokinetik, studi farmakologi klinik lain, serta studi klinik dengan ataupun tanpa pembanding dirangkum untuk menggambarkan hubungan respon-dosis atau respon kadar dalam darah. Untuk studi farmakokinetik

dan farmakodinamik yang datanya dirangkum pada Bagian 2.2, akan lebih tepat menggunakan data tersebut dalam ringkasan ini disesuaikan dengan ringkasan pada Bagian 2.2, tanpa pengulangan.

Walaupun interpretasi tentang bagaimana data ini mendukung rekomendasi pemberian dosis dicantumkan dalam dokumen Tinjauan Studi Klinik, hasil studi individual dan analisis lintas studi yang akan digunakan untuk mendukung rekomendasi pemberian dosis (termasuk pemberian dosis awal dan maksimal yang direkomendasikan, metode titrasi dosis, dan petunjuk lain mengenai individualisasi dosis) harus dirangkum di sini. Setiap penyimpangan yang teridentifikasi dari hubungan respon-dosis atau respon kadar dalam darah karena nonlinieritas farmakokinetik, efek yang tertunda, toleransi, induksi enzim, dan lain-lain harus dijelaskan.

Harus dijelaskan setiap perbedaan dalam hubungan respon-dosis yang dihasilkan dari usia subjek, jenis kelamin, ras, penyakit, atau faktor lain. Setiap perbedaan dalam respon farmakokinetik atau farmakodinamik juga dibahas dan disesuaikan dengan Bagian 2. Bagaimana perbedaan tersebut terlihat, bahkan jika tidak ditemukan perbedaan harus dijelaskan (misalnya, penelitian khusus pada subpopulasi, analisis hasil khasiat oleh subkelompok, atau penentuan kadar Obat uji).

3.5. Persistensi Khasiat dan/atau Pengaruh Toleransi

Informasi persistensi atau khasiat dari waktu ke waktu harus dirangkum. Jumlah subjek yang data khasiat jangka panjangnya tersedia, dan lamanya pemaparan, harus dijelaskan. Setiap bukti toleransi (hilangnya pengaruh terapi seiring dengan waktu) harus dicatat. Pemeriksaan terhadap hubungan antara perubahan dosis seiring waktu dan khasiat jangka panjang mungkin akan berguna.

Studi berpembandingan yang didesain untuk mengumpulkan data khasiat jangka panjang harus menjadi fokus utama, dan studi tersebut harus jelas dibedakan dari studi lain yang lebih longgar seperti *open extension studies*. Perbedaan ini juga berlaku untuk studi yang khusus didesain untuk mengevaluasi pengaruh toleransi dan *withdrawal*. Data tentang *withdrawal* atau *rebound effect* yang terkait dengan keamanan produk disajikan pada bagian keamanan (lihat Bagian 4).

Dalam uji khasiat jangka panjang, pengaruh penghentian terapi di awal atau peralihan ke terapi lainnya terhadap penilaian hasil harus dipertimbangkan. Isu ini juga berguna untuk uji jangka pendek dan harus disebutkan ketika membahas hasil studi, jika diperlukan.

Lampiran 3

Tabel dan gambar harus dimasukkan ke dalam teks pada Bab yang sesuai jika hal itu dapat memudahkan pembacaan dokumen. Tabel yang panjang dapat disajikan pada lampiran di akhir bab.

Tabel harus mencantumkan semua studi yang berkaitan dengan evaluasi khasiat (termasuk studi yang dihentikan atau belum

selesai, studi yang gagal menunjukkan efektivitas karena suatu alasan, studi yang tersedia hanya sebagai publikasi, studi yang dilaporkan dalam laporan lengkap (ICH E3), dan studi yang dijelaskan dalam laporan singkat), dan harus menyajikan hasil paling penting dari studi tersebut. Perlu diketahui bahwa analisis interim yang tidak direncanakan pada studi yang sedang berjalan biasanya tidak diperlukan. Bila Bagian 3 lebih dari satu untuk sebuah pendaftaran Obat dengan lebih dari satu indikasi, biasanya setiap bagian memiliki lampiran sendiri dengan tabel.

Tabel ilustrasi untuk Obat antihipertensi disajikan sebagai contoh, tetapi contoh ini tidak selalu relevan untuk setiap pendaftaran Obat. Secara umum, pendaftaran Obat akan memerlukan tabel dan/atau gambar yang dikembangkan secara khusus untuk kelas Obat tertentu dan studi yang dilakukan.

Tabel 3.1 Gambaran studi khasiat klinik dan keamanan

Tabel 3.2 Hasil studi khasiat

Lihat Matriks: Format Baku Matriks Ringkasan Studi Klinik

4. RINGKASAN KEAMANAN KLINIK

Bagian ini menjelaskan ringkasan data yang relevan dengan keamanan dalam populasi subjek yang dituju, dengan menggabungkan semua hasil laporan studi klinik individu serta laporan lain yang relevan, misalnya analisis terpadu data keamanan yang secara rutin diserahkan ke beberapa negara.

Tampilan data yang terkait keamanan dapat dipertimbangkan pada tiga tingkatan (ICH E3):

- Luasnya paparan (dosis, durasi, jumlah subjek, jenis subjek) harus diteliti untuk menentukan sejauh mana keamanan dapat dinilai dari *database*.
- Kejadian umum yang tidak diinginkan dan perubahan dalam uji laboratorium diidentifikasi, diklasifikasikan, dan dirangkum.
- KTDS (didefinisikan dalam ICH E2A) dan KTD lain yang bermakna (didefinisikan dalam ICH E3) harus diidentifikasi dan dirangkum. Frekuensi kejadian tersebut harus diperiksa selama studi berlangsung, terutama untuk Obat yang digunakan secara kronis.

Profil keamanan Obat yang dijelaskan berdasarkan analisis seluruh data keamanan klinik harus diuraikan secara rinci, jelas dan objektif, dengan menggunakan tabel dan gambar.

4.1. Paparan terhadap Obat

4.1.1 Rencana Evaluasi Keamanan Menyeluruh dan Narasi Studi Keamanan

Rencana evaluasi keamanan menyeluruh harus dijelaskan singkat, termasuk pertimbangan khusus dan pengamatan data nonklinik, pengaruh kelas farmakologi yang relevan, dan sumber data keamanan (uji berpembanding, studi terbuka, dan lain-lain). Sebuah matriks seluruh studi klinik yang menyajikan pengelompokan data keamanan

harus disertakan (lihat *lampiran 4* di Bagian IV ini). Selain studi yang mengevaluasi khasiat dan keamanan, dan studi tanpa pembandingan yang menghasilkan informasi keamanan, bagian ini juga mencakup studi yang mempertimbangkan masalah keamanan khusus, contohnya studi untuk membandingkan angka KTD untuk dua terapi, untuk menilai keamanan dalam subset demografi tertentu, untuk mengevaluasi fenomena *withdrawal* atau *rebound*, atau untuk mengevaluasi KTD tertentu (misalnya sedasi, fungsi seksual, pengaruh terhadap kemampuan mengemudi, tidak adanya efek kelas yang tidak diinginkan). Studi tentang indikasi yang belum diajukan dan studi yang sedang berlangsung saat ini juga disertakan jika memberikan kontribusi terhadap analisis keamanan.

Deskripsi naratif studi tersebut harus disajikan, kecuali untuk deskripsi naratif studi yang memberikan kontribusi data khasiat maupun keamanan dimasukkan dalam Bagian 3.2 dan disesuaikan pada bagian ini. Narasi harus cukup rinci untuk memudahkan penilai dalam memahami paparan subjek studi terhadap Obat uji atau pembandingan, dan memahami bagaimana data keamanan dikumpulkan (termasuk metode yang digunakan dan sejauh mana pengawasan terhadap keamanan subjek yang terlibat dalam studi individual). Jika beberapa studi tidak dianalisis secara terpisah melainkan dikelompokkan untuk analisis keamanan, maka hal itu harus dicatat, dan deskripsi naratif tunggal dapat disajikan.

4.1.2 Tingkat Keterpaparan Menyeluruh

Tabel (lihat contoh dalam *lampiran 4* pada Bagian IV) dan teks yang sesuai harus dibuat untuk merangkum tingkat paparan Obat pada seluruh tahap pengembangan studi klinik. Tabel tersebut menunjukkan jumlah subjek yang terpapar dalam berbagai jenis studi dan pada berbagai dosis, rute, dan durasi. Jika digunakan beberapa dosis dan/atau jangka waktu paparan yang berbeda, maka hal ini dapat dikelompokkan. Jadi, untuk setiap dosis atau rentang dosis, durasi keterpaparan dapat dirangkum menurut jumlah subjek yang terpapar pada periode waktu tertentu, seperti 1 hari atau kurang, 2 hari sampai 1 minggu, 1 minggu sampai 1 bulan, 1 bulan sampai 6 bulan, 6 bulan sampai 1 tahun, lebih dari 1 tahun (ICH E3). Pada pendaftaran Obat, penting juga mengidentifikasi subkelompok diagnostik dan/atau kelompok yang menerima terapi tertentu secara bersamaan yang dianggap relevan dengan penilaian keamanan.

Setiap subjek dapat memperoleh dosis sesuai kebutuhan, berupa dosis maksimum, dosis dengan paparan terlama, dan/atau dosis harian rata-rata. Dalam beberapa kasus, dosis kumulatif dapat dipertimbangkan. Dosis dapat diberikan sebagai dosis harian yang sebenarnya atau berdasarkan mg/kg atau mg/m², sesuai kebutuhan. Jika

tersedia, data kadar Obat (misalnya kadar Obat pada saat KTD, kadar plasma maksimum, daerah di bawah kurva/AUC) dapat membantu menghubungkan subjek individual dengan KTD atau perubahan variabel laboratorium.

Diasumsikan bahwa semua subjek yang terlibat dan menerima setidaknya satu dosis pengobatan, masuk dalam analisis keamanan. Jika tidak, harus dijelaskan.

4.1.3 Demografi dan Karakteristik lain Populasi Studi

Tabel ringkasan harus menyajikan tinjauan karakteristik demografi (Tabel 4.2) populasi yang terpapar Obat selama proses pengembangan. Pilihan rentang usia yang digunakan harus mempertimbangkan pembahasan dalam ICH E7 [Studi yang mendukung Populasi Khusus: Geriatri] dan ICH E11 [Studi Klinik Obat pada Populasi Pediatri]. Jika paparan relatif dari kelompok demografi dalam studi berpembanding berbeda dari paparan menyeluruh, harus disediakan tabel yang terpisah.

Tabel harus menunjukkan karakteristik yang relevan dari populasi studi dan jumlah subjek dengan karakteristik khusus. Karakteristik tersebut dapat mencakup:

- Keparahan penyakit.
- Perawatan di rumah sakit.
- Gangguan fungsi ginjal.
- Keadaan sakit yang terjadi bersamaan.
- Penggunaan Obat lain pada saat yang sama.
- Lokasi geografis.

Jika karakteristik tersebut didistribusikan secara berbeda dalam studi berpembanding versus *database* keseluruhan, harus dibuat tabel untuk kedua kelompok tersebut.

Teks yang menyertai tabel tersebut harus menyebutkan ketidakseimbangan (jika ada) antara Obat dan plasebo dan/atau pembanding terkait salah satu karakteristik demografi di atas, terutama jika dapat mengakibatkan perbedaan hasil keamanan.

Jika subjek tertentu dikeluarkan dari studi (karena keadaan sakit yang terjadi bersamaan, keparahan penyakit, Obat yang dikonsumsi secara bersamaan), maka harus dicantumkan.

Tabel demografis untuk setiap indikasi harus dibuat terpisah, meskipun indikasi yang terkait erat dapat disatukan jika karakteristik subjek studinya serupa sehingga risikonya diyakini sama.

4.2. Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)

4.2.1. Analisis Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)

Data tentang frekuensi KTD dijelaskan dalam teks dan tabel. Teks dicantumkan pada Bagian 4.2.1 yang sesuai

dan tabel yang tidak dicantumkan dalam teks ditempatkan dalam *Lampiran 4*.

Seluruh KTD atau KTD yang memburuk setelah pengobatan dimulai ("tanda dan gejala yang muncul karena pengobatan," KTD yang tidak terlihat pada *baseline* dan yang memburuk walaupun telah ada pada saat *baseline*) harus diringkas dalam tabel yang mencantumkan setiap kejadian, jumlah subjek yang mengalami kejadian dan frekuensi munculnya kejadian pada subjek yang mendapat Obat yang diteliti, dengan Obat pembanding dan plasebo. Tabel tersebut juga dapat menyajikan hasil dari setiap dosis dan dapat dimodifikasi untuk menunjukkan antara lain angka KTD berdasarkan keparahan, onset terapi atau penilaian kausalitas.

Jika sebagian besar data keamanan yang relevan berasal dari jumlah studi yang terbatas (misalnya satu atau dua studi), atau jika populasi subjek yang terlibat dalam studi tersebut sangat berbeda, penyajian data berdasarkan studi lebih sesuai. Jika data keterpaparan yang relevan tidak tercantum dalam studi yang terbatas, pengelompokan studi dan penggabungan hasil untuk meningkatkan ketepatan estimasi dan kepekaan terhadap perbedaan harus dipertimbangkan.

Penggabungan data keamanan dari berbagai studi harus dilakukan dengan hati-hati karena dalam beberapa kasus, interpretasi bisa menjadi sulit dan penggabungan tersebut dapat mengaburkan perbedaan nyata. Dalam kasus di mana perbedaan terlihat jelas, akan lebih tepat menyajikan data berdasarkan studi. Hal berikut ini harus dipertimbangkan:

- Penggabungan data paling tepat dilakukan untuk studi dengan desain yang mirip, misalnya mirip dalam dosis, lama, metode menentukan KTD, dan dalam populasi.
- Jika KTD berbeda secara nyata di berbagai studi individual yang terkumpul, estimasi gabungan kurang informatif.
- Studi dengan pola KTD yang tidak biasa harus disajikan secara terpisah.
- Kedalaman analisis tergantung pada keseriusan KTD dan kekuatan bukti bahwa kejadian tersebut disebabkan oleh Obat. Perbedaan tingkat keterkaitan Obat, kejadian serius atau kejadian yang menyebabkan penghentian atau perubahan dosis memerlukan investigasi lebih dalam, sedangkan KTD lainnya tidak perlu analisis yang rumit.
- Pemeriksaan pada subjek yang mengalami kelainan nilai laboratorium yang ekstrim ("*outlier*") bermanfaat dalam mengidentifikasi subkelompok individu yang berisiko terhadap KTD tertentu.

Kelompok studi yang dapat digunakan dalam analisis keamanan gabungan adalah sebagai berikut:

- Seluruh studi berpembanding atau bagian dari studi berpembanding, seperti studi berpembanding plasebo, berpembanding positif, berpembanding positif tertentu, atau studi tentang indikasi tertentu (yang dilakukan di populasi yang berbeda). Pengelompokan ini dapat memberikan informasi terbaik mengenai KTD yang lebih umum dan dapat membedakan kejadian terkait Obat dari kejadian spontan. Angka pada kelompok pembanding dan perlakuan harus dibandingkan.
- Seluruh studi, tidak termasuk studi jangka pendek pada subjek sehat. Pengelompokan ini berguna untuk mengevaluasi kejadian yang lebih jarang.
- Seluruh studi yang menggunakan *regimen* atau rute dosis tertentu, atau terapi lain secara bersamaan.
- Studi dimana laporan KTD diungkapkan melalui daftar periksa (*checklist*) atau langsung ditanyakan, atau studi dimana kejadiannya adalah sukarela.
- Gabungan studi menurut wilayah/negara.

Pembahasan dua kelompok pertama bermanfaat, sedangkan kelompok lainnya akan bervariasi tergantung Obat yang dibahas, dan dipengaruhi oleh pemeriksaan hasil studi individual. Metode yang digunakan, harus diketahui bahwa setiap angka hanya perkiraan kasar, seperti halnya hasil studi tunggal.

Jika data dari beberapa studi akan digabungkan, harus dijelaskan alasan memilih metode penggabungan. Menggabungkan pembilang kejadian dan penyebut untuk studi dapat dilakukan. Metode lain untuk mengumpulkan hasil seluruh studi adalah dengan menghitung data berdasarkan ukuran studi atau variansinya.

Jika angka KTD dalam studi klinik sangat berbeda, perbedaan tersebut harus dicatat dan didiskusikan alasannya (misalnya, perbedaan dalam populasi studi, pemberian dosis, atau dalam metode pengumpulan data KTD).

KTD harus dijelaskan sesuai dengan penjelasan dalam laporan studi individual (ICH E3). Dalam menggabungkan data dari beberapa studi, gunakan istilah standar untuk menggambarkan kejadian tersebut dan kumpulkan sinonim dibawah istilah tunggal. Hal ini dapat dilakukan dengan kamus standar internasional dan terminologinya. Penelitian dimana KTD menyebabkan perubahan terapi (penghentian penggunaan Obat, perubahan dosis, kebutuhan terapi tambahan) dapat membantu menilai aspek klinik KTD tersebut. Angka tersebut dapat ditambahkan pada tabel KTD, atau dapat disajikan dalam tabel terpisah. Jumlah seluruh penghentian penggunaan Obat dari setiap studi dapat bermanfaat dan juga penting

mencantumkan KTD yang menyebabkan penghentian tersebut dalam tabel terpisah.

4.2.1.1 Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) yang Umum

Matriks yang menyajikan angka KTD (lihat *Lampiran 4* pada Bagian IV ini) digunakan untuk membandingkan angka pada kelompok uji dan pembanding. Penggabungan kategori keparahan kejadian dan kategori kausalitas dapat bermanfaat untuk analisis ini. Kategori kausalitas dilaporkan dan penyajian datanya harus mencakup total KTD (baik dianggap terkait atau tidak terkait dengan pengobatan) karena evaluasi kausalitas bersifat subjektif dan dapat mengabaikan KTD yang terkait pengobatan. Perbandingan angka KTD antara kelompok uji dan kelompok pembanding dalam studi individual dirangkum pada bagian ini. Memasukkan angka dalam tabel pada studi yang dipilih (lihat tabel 4.4 contoh, pada *Lampiran 4*) seringkali bermanfaat.

Pemeriksaan mendalam terhadap KTD yang lebih umum yang kemungkinan terkait Obat dapat pula bermanfaat (misalnya kejadian yang menunjukkan respon-dosis dan/atau perbedaan angka antara Obat dan plasebo) untuk hubungannya dengan faktor yang relevan, termasuk:

- dosis;
- dosis mg/kg atau mg/m²;
- *regimen* dosis;
- lama perlakuan;
- dosis total;
- karakteristik demografi seperti umur, jenis kelamin, ras;
- penggunaan Obat lain secara bersamaan;
- gambaran *baseline* lain seperti status ginjal;
- hasil khasiat;
- kadar Obat, jika tersedia.

Rangkuman hasil pemeriksaan waktu onset dan durasi untuk kejadian yang terkait dengan Obat juga bermanfaat.

Evaluasi statistik yang ketat terhadap kemungkinan hubungan antara KTD dengan masing-masing faktor di atas seringkali tidak perlu. Penyajian awal dan pemeriksaan data dapat memperlihatkan bahwa tidak ada bukti hubungan yang bermakna dengan demografi atau gambaran *baseline* lainnya sehingga tidak diperlukan analisis lebih lanjut dari faktor tersebut. Analisis tersebut tidak perlu disajikan dalam laporan. Jika analisis keamanan terlalu luas untuk disajikan secara rinci dalam laporan,

sebaiknya disajikan sebagai laporan terpisah dalam Laporan Studi Klinik, dan dirangkum pada bagian ini.

Dalam keadaan tertentu, *life tabel* atau analisis serupa mungkin lebih informatif daripada melaporkan data KTD yang belum diolah.

4.2.1.2 Kematian

Tabel pada *Lampiran 4* pada Bagian IV harus mencantumkan seluruh kematian yang terjadi saat studi (termasuk kematian yang terjadi setelah penghentian pengobatan, misalnya dalam waktu tiga puluh hari atau sebagaimana ditentukan dalam protokol studi. Begitu juga kematian lainnya yang terjadi kemudian yang mungkin disebabkan oleh proses selama masa studi). Dikecualikan dari daftar ini adalah kematian yang terkait penyakit sesuai protokol dan tidak berhubungan dengan Obat yang diteliti, baik dalam studi dengan kondisi kematian tinggi seperti kanker stadium lanjut atau dalam studi dimana kematian adalah *endpoint* primer studi (namun demikian, diasumsikan bahwa kematian tersebut masih akan dilaporkan dalam laporan studi individual E3 ICH). Kematian tersebut masih harus diteliti lagi untuk mencari pola tak terduga diantara tahapan studi, dan selanjutnya dianalisis jika terdapat perbedaan yang tidak dapat dijelaskan. Kematian harus diteliti secara individual dan dianalisis berdasarkan angka dalam studi individual dan gabungan studi, dengan mempertimbangkan kematian total dan kematian dengan penyebab khusus. Hubungan dengan faktor yang tercantum dalam bagian 4.2.1.1 juga harus dipertimbangkan. Kematian dalam populasi subjek yang penyebabnya dapat diduga (misalnya karena serangan jantung dan kematian mendadak pada populasi angina) dianggap tidak informatif, tetapi satu kematian saja karena aritmia terkait perpanjangan interval QT, anemia aplastik, atau penyakit hati dapat menjadi informatif. Perhatian khusus harus diberikan sebelum terjadi kematian yang tidak biasa karena penyakit yang terjadi bersamaan.

4.2.1.3 Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius (KTDS) Lainnya

Ringkasan seluruh KTDS (selain kematian tetapi termasuk KTDS yang dianggap terkait dengan kematian) harus dilaporkan. KTD yang terjadi setelah penghentian Obat harus dilaporkan. Pelaporan harus mencakup kelainan nilai laboratorium yang utama, kelainan tanda vital,

dan kelainan pemeriksaan fisik yang dianggap sebagai KTDS menurut definisi ICH E2A. Hasil analisis KTDS di berbagai studi harus dilaporkan. Frekuensi KTDS harus diperiksa terutama untuk Obat yang digunakan secara kronis. Hubungan yang mungkin terjadi dengan faktor yang tercantum dalam Bagian 4.2.1.1 juga harus dipertimbangkan.

4.2.1.4 Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) yang Bermakna Lainnya

Kelainan hematologi dan laboratorium lain (selain yang memenuhi definisi serius) dan setiap kejadian yang menyebabkan intervensi penting (penghentian Obat uji sebelum waktunya, pengurangan dosis, atau terapi tambahan yang dilakukan bersamaan) selain yang dilaporkan sebagai KTDS, harus dilaporkan.

Kejadian yang menyebabkan penghentian Obat uji sebelum waktunya menandakan masalah keamanan penting dan harus mendapatkan perhatian khusus dalam analisis keamanan Obat untuk dua alasan. Pertama, untuk kejadian yang terduga (berdasarkan aktivitas farmakologis), kebutuhan untuk menghentikan (atau mengubah) pengobatan menandakan keparahan kejadian tersebut dan dirasakan pentingnya bagi subjek dan dokter.

Kedua, penghentian dapat mewakili suatu kejadian terkait Obat, namun belum tentu terkait dengan Obat. KTD yang menyebabkan penghentian pengobatan harus dianggap sebagai kejadian yang mungkin terkait dengan Obat bahkan jika kejadian tersebut awalnya tidak terlihat dan bahkan jika kejadian tersebut dianggap mewakili penyakit yang *intercurrent*. Alasan penghentian pengobatan dini harus dibahas dan jumlahnya harus dibandingkan diantara studi, dengan kelompok plasebo dan/atau dengan uji berpembanding aktif. Selain itu, data studi harus diperiksa untuk menemukan hubungan yang mungkin dengan faktor yang tercantum pada Bagian 4.2.1.1.

4.2.1.5 Analisis Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) Berdasarkan Sistem Organ atau Sindroma

Penilaian kausalitas dan faktor risiko kematian, KTDS dan KTD bermakna lainnya seringkali sulit dilakukan karena tidak umum. Pengelompokan kejadian tersebut, termasuk kejadian yang kurang penting untuk patofisiologi terkait, dapat menjadi hal penting dalam memahami profil keamanan. Misalnya, hubungan antara

penanganan kematian mendadak dapat menjadi lebih jelas jika dilihat dalam konteks kasus *syncope*, jantung berdebar, dan aritmia tanpa gejala.

Oleh karena itu, merangkum KTD berdasarkan sistem organ akan bermanfaat, sehingga kejadian tersebut dapat dianggap sebagai kejadian terkait Obat, termasuk kelainan laboratorium. Penyajian KTD berdasarkan sistem organ ini harus ditempatkan pada Bagian 4.2.1.5 (4.2.1.5.1; 4.2.1.5.2; dan lain-lain), dan diberi judul sesuai sistem organ yang dibahas. Daftar sistem organ harus disebutkan dan dasar pengelompokan kejadian harus ditentukan dengan tepat untuk menyajikan data KTD Obat. Jika beberapa KTD muncul sebagai sindrom (misalnya sindrom influenza, sindrom pelepasan sitokin), sponsor dapat membuat beberapa Bagian 4.2.1.5 khusus untuk sindrom, bukan untuk sistem organ.

Data dan ringkasan yang sama tidak boleh diulang di lebih dari satu Subbab pada Bab 4.2.1. Namun ringkasan penyajian dapat ditempatkan dalam satu Subbab dan disesuaikan dengan bagian lain.

4.2.2 Narasi

Narasi sebaiknya hanya dibuat untuk kejadian tertentu yang dianggap penting untuk penilaian ringkasan Obat. Letak narasi individual tentang kematian subjek, KTDS lain, dan KTD yang bermakna lainnya dalam pengajuan Registrasi dianggap penting karena aspek kliniknya (seperti yang dijelaskan di laporan studi individual dalam ICH E3) harus dirujuk di sini untuk kemudahan penilai. Narasi tersebut harus menjadi bagian dari laporan studi individual. Jika tidak ada laporan studi individual (misalnya jika banyak studi terbuka digabungkan dalam analisis keamanan dan tidak dijelaskan secara individual), narasi dapat ditempatkan dalam Laporan Studi Klinik, Bab 5.3.

4.3. Evaluasi Data Laboratorium Klinik

Bagian ini menjelaskan kaitan antara perubahan hasil laboratorium dengan penggunaan obat. Kelainan hasil laboratorium yang jelas dan menyebabkan intervensi penting dilaporkan dalam Bagian 4.2.1.3 atau 4.2.1.4. Jika data tersebut juga disajikan dalam bagian ini, duplikasi laporan harus dibuat jelas untuk penilai. Evaluasi ditentukan dari hasil uji laboratorium yang ada, tetapi uraian analisis harus disajikan pada bagian ini. Untuk setiap analisis, perbandingan antara kelompok uji dan kelompok pembanding harus dilakukan. Selain itu, rentang nilai laboratorium normal harus dicantumkan dalam setiap analisis (ICH E3). Bila memungkinkan, nilai laboratorium disajikan dalam satuan standar internasional.

Tinjauan singkat tentang perubahan utama nilai laboratorium dalam berbagai studi klinik harus disajikan. Data laboratorium mencakup hematologi, kimia klinik, urinalisis dan data lainnya yang sesuai. Masing-masing parameter di setiap waktu selama studi (misalnya pada setiap kunjungan) harus dijelaskan pada tiga tingkatan berikut:

- *Central Tendency*, yaitu nilai rata-rata (*mean*) dan median kelompok,
- Rentang nilai dan jumlah subjek dengan nilai abnormal atau dengan nilai abnormal ukuran tertentu (misalnya 2 kali batas atas normal, 5 kali batas atas; pilihan harus dijelaskan). Ketika data digabungkan dari beberapa senter studi dengan perbedaan nilai laboratorium normal, metodologi penggabungan harus dijelaskan. Analisis perubahan subjek individual menurut kelompok uji dapat ditunjukkan dengan berbagai pendekatan (misalnya tabel geser, lihat contoh dalam ICH E3),
- Kelainan klinik individual yang penting, termasuk yang mengarah pada penghentian pengobatan. Kebermaknaan perubahan nilai laboratorium dan kemungkinan hubungannya dengan pengobatan harus dinilai (misalnya dengan menganalisis gambaran tersebut sebagai keterkaitannya dengan dosis, kaitannya dengan kadar Obat, ketidakhadirannya pada terapi lanjutan, *dechallenge* positif, *rechallenge* positif, dan sifat terapi yang dilakukan bersamaan). Keterkaitan yang mungkin dengan faktor lain yang tercantum dalam Bagian 4.2.1.1 juga harus dipertimbangkan.

4.4. Tanda Vital, Temuan Fisik, dan Observasi Lain terkait Keamanan

Cara penyajian observasi studi silang dan perbandingan tanda vital (misalnya detak jantung, tekanan darah, suhu, laju pernapasan), berat badan dan data lain (misalnya elektrokardiogram, sinar-X) yang berkaitan dengan keamanan harus sama dengan cara penyajian variabel laboratorium. Jika ada bukti mengenai pengaruh Obat, hubungan respon-dosis, hubungan respon-kadar Obat atau hubungan dengan variabel individu (misalnya penyakit, demografi, terapi yang diberikan bersamaan), hal ini harus diidentifikasi dan relevansi klinik dari observasi tersebut dijelaskan. Perhatian khusus harus diberikan pada perubahan yang tidak dievaluasi sebagai variabel khasiat dan pada perubahan yang dianggap sebagai KTD. Perhatian khusus juga harus diberikan untuk studi yang dirancang untuk mengevaluasi masalah keamanan tertentu, misalnya studi tentang perpanjangan interval QT.

4.5. Keamanan pada Kelompok dan Situasi Khusus

4.5.1 Kelompok Subjek

Bagian ini merangkum data keamanan yang terkait dengan individualisasi terapi atau manajemen subjek berdasarkan demografi, usia, jenis kelamin, tinggi, berat, massa tubuh tanpa lemak, polimorfisme genetik, komposisi tubuh, penyakit lain dan disfungsi organ. Pada pengajuan indikasi untuk anak, keamanan pada populasi

anak harus secara rutin dianalisis. Analisis dampak terhadap hasil keamanan disajikan dalam bagian lain tetapi dirangkum di sini, bersama dengan informasi kinetik atau informasi lain yang berkaitan, misalnya pada subjek dengan penyakit ginjal atau hati, lingkungan medis, penggunaan Obat lain (lihat 4.5.2, Interaksi Obat), tembakau, alkohol, dan kebiasaan makanan. Sebagai contoh, jika interaksi dengan alkohol ditunjukkan oleh profil metabolik, hasil studi, pengalaman pascapemasaran, atau oleh informasi mengenai Obat sejenis, informasi tersebut harus disajikan di sini. Jika sejumlah besar subjek dengan kondisi komorbid seperti hipertensi, penyakit jantung, atau diabetes dilibatkan dalam penelitian, analisis dilakukan untuk menilai apakah kondisi komorbid tersebut mempengaruhi keamanan Obat yang diteliti. Penyesuaian dengan tabel atau penjelasan KTD harus dilakukan ketika analisis terhadap subkelompok tersebut telah dilakukan.

4.5.2 Interaksi Obat

Studi tentang potensi interaksi Obat dengan makanan atau Obat dengan Obat dirangkum dalam Bagian Ringkasan Studi Farmakologi Klinik dalam ACTD. Dampak terhadap keamanan interaksi tersebut dirangkum di sini, berdasarkan farmakokinetik, farmakodinamik, atau observasi klinik. Setiap perubahan yang teramati dalam profil KTD, perubahan kadar Obat dalam darah yang dianggap berkaitan dengan risiko, atau perubahan efek Obat yang terkait dengan terapi lain disajikan di sini.

4.5.3 Penggunaan pada Kehamilan dan Menyusui

Informasi keamanan penggunaan Obat pada kehamilan atau menyusui selama pengembangan klinik atau dari sumber lain dirangkum di sini.

4.5.4 Overdosis

Informasi klinik terkait overdosis, termasuk tanda/gejala, temuan laboratorium dan pengukuran terapeutik/pengobatan serta antidotum (jika tersedia) dirangkum dan dibahas. Informasi tentang khasiat antidotum spesifik dan dialisis disajikan jika ada.

4.5.5 Penyalahgunaan Obat

Studi/informasi terkait penyelidikan potensi ketergantungan terhadap Zat Aktif baru pada hewan dan manusia dirangkum dan disesuaikan dengan Ringkasan Nonklinik. Populasi subjek yang rentan harus diidentifikasi.

4.5.6 Penghentian dan Efek Balik (*Withdrawal* dan *Rebound*)

Informasi atau hasil studi terkait efek balik (*rebound*) dirangkum. Kejadian yang muncul, atau bertambah parah

setelah penghentian Obat (*withdrawal*) pada studi aktif atau tersamar ganda (*double blind*) harus diperiksa untuk melihat apakah hal itu disebabkan penghentian Obat. Penekanan khusus diberikan kepada studi yang mengevaluasi *withdrawal* dan/atau *rebound*.

Data tentang toleransi dirangkum dalam Bagian 3.5 pada Ringkasan Khasiat Klinik.

4.5.7 Pengaruh pada Kemampuan Mengemudikan Kendaraan, Mengoperasikan Mesin atau Penurunan Kemampuan Mental

Data keamanan terkait gangguan indra, koordinasi, atau faktor lain yang akan mengurangi kemampuan berkendara, mengoperasikan mesin atau mengurangi kemampuan mental dirangkum di sini, termasuk KTD yang dilaporkan dalam monitoring keamanan (misalnya mengantuk) dan studi khusus tentang pengaruh Obat terhadap kemampuan berkendara, mengoperasikan mesin atau penurunan kemampuan mental.

4.6 Data Pascapemasaran

Jika Obat sudah dipasarkan, seluruh data pascapemasaran yang tersedia (terpublikasi dan tidak terpublikasi, termasuk laporan keamanan periodik terkini jika tersedia) harus dirangkum. Laporan keamanan periodik terkini dimasukkan dalam Laporan Studi Klinik. Perkiraan jumlah subjek yang terpapar dikelompokkan berdasarkan indikasi, dosis, rute, durasi pengobatan, dan lokasi geografi. Metodologi yang digunakan untuk memperkirakan jumlah subjek yang terpapar harus dijelaskan. Perkiraan rincian demografi dari sumber manapun harus disajikan jika ada.

Matriks kejadian serius yang dilaporkan setelah Obat dipasarkan disajikan, termasuk adanya potensi interaksi Obat yang serius.

Setiap temuan pasca pemasaran di subkelompok dijelaskan.

Lampiran 4

Matriks disajikan untuk merangkum hasil penting dari seluruh studi yang terkait dengan evaluasi keamanan dan khususnya untuk mendukung Label Obat.

Tabel dan gambar disisipkan dalam teks pada bagian yang sesuai jika hal tersebut memudahkan pembacaan dokumen. Tabel dapat disajikan dalam lampiran di akhir bagian.

Ringkasan Studi Klinik memerlukan tabel dan gambar yang dibuat untuk menjelaskan Obat, kelas Obat, dan indikasi klinik tertentu.

Lihat Bagian 4.2.1, 4.2.2.3, dan 4.3 pada pedoman ini untuk pembahasan tambahan mengenai isi tabel-tabel Bagian 4.

Tabel 4.1 Paparan Obat pada subjek studi berdasarkan dosis harian rata-rata dan durasi pemaparan.

Tabel 4.2 Profil demografi subjek pada studi berpembanding.

Tabel 4.3 Insiden kejadian tidak diinginkan (KTD) dalam gabungan studi berpembanding aktif dan plasebo.

Tabel 4.4 Insiden kejadian tidak diinginkan (KTD) pada studi terbesar.

Tabel 4.5 Subjek yang *withdrawal* dari studi: studi berpembanding.

Tabel 4.6 Daftar kematian.

Lihat matriks: Format baku matriks Ringkasan Studi Klinik.

5. SINOPSIS STUDI INDIVIDUAL

Berdasarkan Pedoman ICH E3 (Struktur dan Isi Laporan Studi Klinik), sinopsis studi klinik dimasukkan dalam setiap Laporan Studi Klinik.

Bagian ini harus mencakup tabel berjudul Matriks Studi Klinik, dijelaskan dalam pedoman Laporan Studi Klinik, diikuti dengan seluruh sinopsis studi yang disusun dengan urutan yang sama seperti dalam Laporan Studi Klinik.

Satu sinopsis disiapkan untuk setiap studi yang digunakan di semua negara. Panjang sinopsis biasanya hingga tiga halaman, tetapi sinopsis untuk studi yang lebih kompleks dapat lebih panjang, misalnya sepuluh halaman. Dalam sinopsis individu, tabel dan gambar digunakan seperlunya untuk menambah kejelasan.

SUBBAGIAN C: MATRIKS STUDI KLINIK

Matriks seluruh studi klinik dan informasi terkait harus tersedia. Matriks harus mencakup jenis informasi setiap studi yang diidentifikasi dalam Tabel 1 Bagian ini. Informasi lain dapat dimasukkan dalam tabel ini jika dianggap perlu. Urutan matriks studi mengikuti urutan yang dijelaskan dalam Subbagian D: Laporan Studi Klinik.

Tabel 1. Matriks Keseluruhan Studi Klinik

	Identitas Studi	Lokasi Laporan Studi	Tujuan Studi	Desain Studi dan Jenis Pembandingan	Produk Uji; Regimen Dosis, Rute Pemberian	Jumlah Subjek	Subjek Sehat atau Diagnosis Subjek	Durasi Pengobatan	Status Studi; Jenis Laporan
BA	001	Vol 3, Bab. 1.1, hal. 183	BA IV absolut vs Tablet	Studi silang (<i>cross-over</i>)	Tablet, 50mg dosis tunggal, oral, 10 mg IV	20	Subjek sehat	Dosis tunggal	Selesai; Ringkasan
BE	002	Vol 4, Bab. 1.2, hal. 254	Membandingkan formulasi Obat dalam studi klinik dan yang akan dipasarkan	Studi silang	Formulasi 2 tablet, 50 mg, oral	32	Subjek sehat	Dosis tunggal	Selesai; Ringkasan
PK	1010	Vol 6, Bab. 3.3, hal. 29	Menetapkan PK	Studi silang	Tablet, 50mg dosis tunggal, oral	50	Insufisiensi Renal	Dosis tunggal	Selesai; Lengkap
PD	020	Vol 6, Bab.4.2, hal. 147	<i>Bridging-study</i> antar wilayah/negara	Acak, berpembandingan-plasebo	Tablet, 50mg, dosis berulang, oral, setiap 8 jam	24 (12 Obat, 12 plasebo)	Subjek dengan hipertensi primer	2 minggu	Masih berjalan; Laporan Sementara
Khasiat	035	Vol 10, Bab.5.1, hal. 1286	Khasiat & keamanan jangka panjang; Analisis Populasi PK	Acak, berpembandingan-aktif	Tablet, 50mg, oral, setiap 8 jam	300 (152 Obat uji, 148 pembandingan aktif)	Subjek dengan hipertensi primer	48 minggu	Selesai; Lengkap

SUBBAGIAN D: LAPORAN STUDI KLINIK

PENDAHULUAN

Subbagian ini menjelaskan tentang penyusunan Laporan Studi Klinik, data klinik lain, dan rujukan dalam dokumen teknis umum (*Common Technical Dossier/CTD*) untuk pendaftaran Obat yang digunakan manusia. Indonesia mempersyaratkan Laporan Studi khusus untuk evaluasi klinik.

SUSUNAN LAPORAN STUDI KLINIK DAN INFORMASI TERKAIT

1. DAFTAR ISI LAPORAN STUDI KLINIK

2. LAPORAN STUDI KLINIK

2.1. Laporan Studi Biofarmasetika

- 2.1.1. Laporan studi ketersediaan hayati (BA).
- 2.1.2. Laporan studi perbandingan ketersediaan hayati (BA) dan bioekivalensi (BE).
- 2.1.3. Laporan studi korelasi *in vitro-in vivo*.
- 2.1.4. Laporan metode bioanalisis dan analisis untuk studi pada manusia.

2.2. Laporan Studi terkait Farmakokinetik Menggunakan Biomaterial Manusia

- 2.2.1. Laporan studi ikatan protein plasma.
- 2.2.2. Laporan studi metabolisme hati dan interaksi Obat.
- 2.2.3. Laporan studi menggunakan biomaterial manusia lainnya.

2.3. Laporan Studi Farmakokinetika (PK) pada Manusia

- 2.3.1. Laporan studi PK pada subjek sehat dan tolerabilitas awal.
- 2.3.2. Laporan studi PK pada subjek dan laporan tolerabilitas awal.
- 2.3.3. Laporan studi PK pada populasi.

2.4. Laporan Studi Farmakodinamika (PD) pada Manusia

- 2.4.1. Laporan studi PD dan PK/PD pada subjek sehat.
- 2.4.2. Laporan studi PD dan PK/PD pada subjek.

2.5. Laporan Studi Khasiat dan Keamanan

- 2.5.1. Laporan studi klinik berpembanding terkait klinis indikasi.
- 2.5.2. Laporan studi klinik tanpa pembeding.
- 2.5.3. Laporan analisis data dari lebih dari satu studi, termasuk analisis formal terpadu, metaanalisis, dan *bridging analysis*.
- 2.5.4. Laporan studi klinik lain.

3. Laporan Pengalaman Pascapemasaran

4. Formulir Laporan Kasus dan Daftar Subjek Individual

PEDOMAN PENYUSUNAN LAPORAN STUDI KLINIK
DAN INFORMASI TERKAIT

Pedoman ini memberikan rekomendasi struktur Laporan Studi Klinik dan informasi terkait untuk menyederhanakan penyiapan dan pengkajian dokumen serta memastikan kelengkapannya. Penempatan laporan ditentukan oleh tujuan utama studi. Setiap laporan studi hanya akan muncul dalam satu bagian. Jika ada beberapa tujuan, studi tersebut harus disesuaikan dengan bagian lain.

Penjelasan seperti "tidak ada" atau "tidak ada studi yang dilakukan" diberikan bila tidak ada laporan atau informasi yang tersedia untuk Bagian atau Subbagian.

1. DAFTAR ISI LAPORAN STUDI

Daftar Isi Laporan Studi harus tersedia.

Daftar Isi untuk Subbagian D mencakup seluruh bab yang tercantum dalam pedoman CTD hingga subbagian terkecil untuk mengidentifikasi seluruh komponen penting dari Registrasi yang diajukan (misalnya, 5.1.1 *Placebo Controlled Trials*).

Ilustrasi bagian dari Daftar Isi Subbagian E

5. Indikasi Z - Laporan Studi Khasiat dan Keamanan

5.1 Indikasi Z - Laporan Studi Klinik Berpembanding terkait Klim Indikasi

5.1.1 Indikasi Z – Studi Berpembanding Plasebo

Studi xx-xxx: Studi tersamar ganda, berpembanding plasebo Obat A untuk Indikasi Z

Studi yy-yyy: Studi tersamar ganda... ..

5.1.2 Indikasi Z – Studi Berpembanding Aktif

Studi zz-zzz: Studi tersamar ganda, berpembanding aktif Obat A vs Obat C untuk Indikasi Z

5. Indikasi Q - Laporan Studi Khasiat dan Keamanan

5.1 Indikasi Q - Laporan Studi Klinik Berpembanding terkait Klim Indikasi

2. LAPORAN STUDI KLINIK

2.1. Laporan Studi Biofarmasetika

Studi Bioavailabilitas (BA) menilai kecepatan dan luasnya pelepasan Zat Aktif dari Obat. Studi perbandingan BA atau Bioekivalensi (BE) dapat menggunakan *endpoint* kinetik, dinamik, klinik, atau disolusi *in vitro*, dan dapat berupa dosis tunggal atau dosis berulang. Apabila tujuan utama studi adalah untuk menilai kinetik Obat dan juga mencakup informasi BA, laporan studi disampaikan pada Bagian 1, dan dirujuk pada Bagian 1.1 dan/atau 1.2.

2.1.1. Laporan Studi Ketersediaan Hayati (BA)

Studi BA pada Bagian ini harus mencakup:

- 1) Studi yang membandingkan pelepasan dan ketersediaan sistemik Zat Aktif dari bentuk sediaan padat oral dengan ketersediaan sistemik Zat Aktif yang diberikan secara intravena atau sebagai bentuk sediaan oral cair,
- 2) Studi tentang proporsionalitas bentuk sediaan, dan
- 3) Studi tentang pengaruh makanan.

2.1.2. Laporan Studi Perbandingan BA dan BE

Studi di bagian ini membandingkan jumlah dan luasnya pelepasan Zat Aktif dari Obat yang sejenis (misalnya, tablet dengan tablet, tablet dengan kapsul). Studi perbandingan BA atau BE dapat mencakup perbandingan antara:

- 1) Obat yang digunakan dalam studi klinik yang mendukung keefektifan dan Obat yang akan dipasarkan,
- 2) Obat yang digunakan dalam studi klinik yang mendukung keefektifan dan Obat yang digunakan dalam tests stabilitas, dan
- 3) Obat sejenis dari produsen yang berbeda.

2.1.3. Laporan Studi Korelasi *In Vitro-In Vivo*

Studi disolusi *in vitro* yang menyajikan informasi BA, termasuk studi yang digunakan untuk mencari korelasi data *in vitro* dengan *in vivo*, ditempatkan pada Bagian 1.3.

Laporan uji disolusi *in vitro* yang digunakan untuk kontrol mutu tests dan/atau pelulusan tests ditempatkan di Bagian Mutu pada CTD.

2.1.4. Laporan Metode Bioanalisis dan Analisis untuk Studi pada Manusia

Metode bioanalisis dan/atau analisis untuk studi biofarmasetika atau disolusi *in vitro* biasanya disajikan dalam Laporan Studi Individual. Jika suatu metode digunakan dalam banyak studi, metode tersebut dan validasinya dimasukkan dalam Bagian 1.4 dan dirujuk dalam Laporan Studi Individual yang sesuai.

2.2. Laporan Studi terkait Farmakokinetika Menggunakan Biomaterial Manusia

Biomaterial manusia adalah istilah yang digunakan untuk protein, sel, jaringan dan materi lain yang berasal dari manusia yang digunakan secara *in vitro* atau *ex vivo* untuk menilai sifat kinetik dari Zat Aktif. Contohnya termasuk kultur koloni sel manusia yang digunakan untuk menilai permeabilitas melalui membran biologis dan proses transpor, dan albumin manusia yang digunakan untuk menilai ikatan protein plasma. Yang terpenting adalah penggunaan biomaterial manusia seperti hepatosit dan/atau mikrosom hati untuk mempelajari alur metabolisme dan menilai interaksi Obat-Obat dengan alur ini.

Studi menggunakan biomaterial untuk membahas sifat lain (misalnya kemandulan atau farmakodinamika) sebaiknya tidak ditempatkan pada Subbagian Laporan Studi Klinik, tetapi pada Bagian Studi Nonklinik (Bagian III).

2.2.1. Laporan Studi Ikatan Protein Plasma

Laporan studi ikatan protein *ex vivo* disajikan di sini. Data ikatan protein dari studi kinetik darah dan/atau plasma disajikan dalam Bagian 3.

2.2.2. Laporan Studi Metabolisme Hati dan Interaksi Obat

Laporan studi metabolisme hati dan interaksi Obat dengan jaringan hati disajikan di sini.

2.2.3. Studi Menggunakan Biomaterial Manusia Lainnya

Laporan studi menggunakan biomaterial lainnya disajikan di sini.

2.3. Laporan Studi Farmakokinetik (PK) pada Manusia

Penilaian kinetik Obat pada subjek sehat dan/atau pasien dianggap penting untuk merancang strategi pemberian dosis dan tahapan titrasi dosis, untuk mengantisipasi dampak penggunaan bersamaan dengan Obat lain, dan untuk menafsirkan perbedaan farmakodinamik yang teramati. Penilaian ini harus memberikan penjelasan bagaimana tubuh menangani Obat seiring waktu, dengan fokus pada kadar plasma maksimum (paparan puncak), daerah di bawah kurva (paparan total), bersihan, dan akumulasi Obat induk serta metabolitnya, khususnya yang memiliki aktivitas farmakologi.

Studi PK yang laporannya dimasukkan dalam Bagian 3.1 dan 3.2 umumnya dirancang untuk (1) mengukur kadar Obat dan metabolit dalam plasma seiring waktu, (2) mengukur kadar Obat dan metabolit dalam urin atau feses jika diperlukan, dan/atau (3) mengukur ikatan Obat dan metabolit terhadap protein atau sel darah merah.

Pada kondisi tertentu, studi PK dapat mencakup pengukuran distribusi Obat ke jaringan, organ, atau cairan tubuh (misalnya, cairan sinovial atau serebrospinal), dan hasil studi distribusi ini dimasukkan pada Bagian 3.1 dan 3.2. Studi ini memberikan karakteristik kinetik Obat dan informasi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi Obat dan metabolit aktif pada subjek sehat dan/atau pasien. Studi tentang keseimbangan massa dan perubahan dalam kinetik terkait dosis (misalnya penentuan proporsionalitas dosis) atau waktu (misalnya karena induksi enzim atau pembentukan antibodi) merupakan hal yang penting dan harus disajikan pada Bagian 3.1 dan/atau 3.2. Selain menggambarkan kinetik rata-rata pada subjek sehat dan pasien, kinetik juga menggambarkan rentang variabilitas individu.

2.3.1. Laporan Studi PK pada Subjek Sehat dan Tolerabilitas Awal

Laporan studi PK dan tolerabilitas awal pada subjek sehat ditempatkan pada bab ini.

2.3.2. Laporan Studi PK pada Subjek dan Tolerabilitas Awal
Laporan studi PK dan tolerabilitas awal pada subjek ditempatkan pada bab ini.

2.3.3. Laporan Studi PK pada Populasi
Laporan studi PK pada populasi berdasarkan sampel terbatas yang diperoleh dari studi klinik termasuk studi khasiat dan keamanan ditempatkan pada bab ini.

2.4. Laporan Studi Farmakodinamika (PD) pada Manusia

Laporan studi dengan tujuan utama menentukan pengaruh PD Obat pada manusia ditempatkan pada bab ini. Sedangkan laporan studi yang tujuan utamanya untuk menentukan khasiat atau untuk mengumpulkan data keamanan, ditempatkan pada Bab 5.

Bagian ini mencakup laporan (1) studi sifat-sifat farmakologi yang diketahui atau diduga berkaitan dengan efek klinik yang diinginkan (*biomarker*), (2) studi jangka pendek tentang efek klinik utama, dan (3) studi PD tentang sifat-sifat lainnya yang tidak terkait dengan efek klinik yang diinginkan. Karena hubungan kuantitatif antara pengaruh farmakologi ini terhadap dosis dan/atau konsentrasi Obat dan metabolit dalam plasma biasanya penting, informasi PD seringkali dikumpulkan dalam studi respon-dosis atau bersama dengan informasi kadar Obat dalam studi PK (studi respon-kadar atau PK/PD). Hubungan antara pengaruh PK dan PD yang tidak diperoleh dalam studi berpembanding baik seringkali dievaluasi menggunakan model yang sesuai dan digunakan sebagai dasar untuk merancang studi respon-dosis lebih lanjut atau, dalam beberapa kasus, untuk menafsirkan pengaruh perbedaan kadar dalam subset populasi.

Studi penemuan dosis, PD dan/atau PK-PD dapat dilakukan pada subjek sehat dan/atau subjek, dan juga dapat dimasukkan ke dalam studi yang mengevaluasi keamanan dan khasiat suatu indikasi klinik. Laporan studi penemuan dosis, PD dan/atau PK/PD yang dilakukan pada subjek sehat ditempatkan pada Bab 4.1, sedangkan laporan studi yang dilakukan pada subjek ditempatkan dalam Bab 4.2.

Dalam beberapa kasus, informasi PD jangka pendek, penemuan dosis, dan/atau PK-PD yang ditemukan dalam studi farmakodinamik pada subjek akan memberikan kontribusi data pada penilaian khasiat, karena informasi tersebut menunjukkan pengaruh pada *surrogate marker* yang dapat diterima (misalnya, tekanan darah) atau pada *endpoint* manfaat klinik (misalnya, pengurang rasa sakit). Studi PD mungkin juga berisi informasi keamanan klinik penting. Ketika studi-studi ini menjadi bagian dari bukti khasiat atau keamanan, studi-studi ini dianggap sebagai studi khasiat klinik dan keamanan yang harus disertakan dalam Bab 5, bukan di Bab 4.

- 2.4.1. Laporan Studi PD dan PK/PD terhadap Subjek Sehat
Studi PD dan/atau PK/PD yang mempunyai tujuan nonterapi pada subjek sehat ditempatkan pada bab ini
- 2.4.2. Laporan Studi Subjek PD dan PK/PD
Studi PD dan/atau PK/PD pada subjek harus ditempatkan dalam bab ini.

2.5. Laporan Studi Khasiat dan Keamanan

Bab ini mencakup laporan seluruh studi klinik khasiat dan/atau keamanan Obat yang dilakukan oleh sponsor, termasuk seluruh studi yang telah selesai maupun yang masih berjalan untuk indikasi yang diajukan maupun tidak diajukan. Laporan studi harus tersaji rinci sesuai studi dan perannya dalam pendaftaran Obat. ICH E3 menggambarkan isi laporan lengkap untuk studi yang memberikan bukti khasiat dan keamanan. Laporan singkat dapat dibuat untuk beberapa studi (lihat ICH E3 dan pedoman masing-masing negara).

Dalam Bab 5, studi-studi disusun menurut desain (berpembanding, tanpa pembanding) dan dalam studi berpembanding, menurut jenis pembandingnya. Dalam setiap bab, studi digolongkan lebih lanjut, diurutkan berdasarkan kelengkapan dan ringkasnya studi (ICH E3), dengan studi yang laporannya lengkap disajikan lebih dahulu. Laporan terpublikasi dengan data yang terbatas atau tidak memiliki data lanjutan ditempatkan terakhir pada bab ini.

Jika pengajuan pendaftaran mencakup beberapa indikasi terapi, laporan disusun dalam Bab 5 yang terpisah untuk setiap indikasi. Pada kasus tersebut, jika studi khasiat klinik relevan dengan hanya salah satu indikasi yang diajukan, studi tersebut dimasukkan dalam Bab 5 yang sesuai. Sedangkan jika studi khasiat klinik relevan dengan beberapa indikasi, laporan studi dimasukkan dalam Bab 5 yang tepat dan dirujuk seperlunya pada Bab 5 lain, misalnya, Bab 5A, Bab 5B.

2.5.1. Laporan Studi Klinik Berpembanding terkait Klim Indikasi

Laporan Studi Klinik Berpembanding diurutkan menurut jenis pembanding:

- Pembanding plasebo (dapat mencakup kelompok pembanding lainnya, seperti pembanding aktif atau dosis lain).
- Tanpa pembanding.
- Respon-Dosis (tanpa plasebo).
- Pembanding aktif (tanpa plasebo).
- Pembanding Eksternal (*Historical*), terlepas dari Pembanding.

Dalam setiap jenis pembanding, studi harus disusun berdasarkan durasi pengobatan jika relevan dengan

penilaian efek Obat. Studi tentang indikasi selain dari yang diajukan, tetapi mendukung khasiat untuk indikasi yang diajukan, dimasukkan dalam Bab 5.1.

Apabila suatu studi farmakodinamik memberikan kontribusi bukti khasiat, studi tersebut dimasukkan dalam Bab 5.1. Studi berpembanding plasebo, baik dilakukan di awal ataupun di akhir, ditempatkan pada Bab 5.1. Studi keamanan berpembanding, termasuk studi dalam kondisi yang tidak untuk didaftarkan, juga dilaporkan dalam Bab 5.1.

2.5.2. Laporan Studi Klinik tanpa Pembanding

Laporan studi klinik tanpa pembanding (misalnya, laporan studi keamanan *open-label*) ditempatkan disini, termasuk studi dalam kondisi yang tidak untuk didaftarkan.

2.5.3. Laporan Analisis Data dari Lebih dari Satu Studi

Banyak masalah klinik dalam pengajuan pendaftaran Obat dapat diatasi dengan analisis data dari beberapa studi. Hasil analisis semacam ini dirangkum dalam dokumen Ringkasan Studi Klinik, tetapi penjelasan rinci dan penyajian hasil analisis tersebut penting untuk interprestasinya. Jika rincian analisis terlalu luas untuk dilaporkan dalam dokumen ringkasan, rincian tersebut disajikan dalam laporan terpisah yang diletakkan pada Bab 5.3. Contoh laporan pada bagian ini adalah: laporan dari metaanalisis formal atau analisis eksplorasi ekstensif tentang khasiat untuk memperkirakan besarnya pengaruh pada semua subjek dan/atau pada subpopulasi tertentu, dan laporan tentang analisis keamanan terpadu yang menilai faktor-faktor seperti kecukupan *database* keamanan, perkiraan angka kejadian, dan keamanan yang terkait variabel seperti dosis, demografi, dan Obat-obat yang digunakan secara bersamaan.

2.5.4. Laporan Studi Klinik Lain

Bab ini mencakup:

- Laporan interim analisis studi-studi terkait klinis indikasi.
- Laporan studi keamanan berpembanding yang tidak dilaporkan di tempat lain.
- Laporan studi dengan atau tanpa pembanding yang tidak terkait klinis indikasi.
- Laporan terpublikasi tentang pengalaman klinik Obat yang tidak termasuk dalam Bab 5.1. Namun, jika literatur dinilai penting untuk menunjukkan atau membuktikan khasiat, literatur tersebut dimasukkan dalam Bab 5.1.
- Laporan studi yang sedang berlangsung.

3. LAPORAN PENGALAMAN PASCAPEMASARAN

Untuk produk yang saat ini dipasarkan, laporan yang merangkum pengalaman pemasaran (termasuk semua pengamatan terhadap keamanan yang bermakna) harus disertakan dalam item 6.

4. FORMULIR LAPORAN KASUS DAN DAFTAR SUBJEK INDIVIDUAL (SESUAI PERMINTAAN)

Formulir laporan kasus dan daftar data subjek individual yang dijelaskan dalam Lampiran 16.3 dan 16.4 pada pedoman laporan studi klinik ICH, ditempatkan dalam bab ini, dalam urutan yang sama seperti laporan studi klinik dan diindeks menurut studi.

BAGIAN E: DAFTAR PUSTAKA

Daftar pustaka, termasuk artikel terpublikasi yang penting, catatan pertemuan resmi, atau pedoman/saran regulasi lain dicantumkan di sini, termasuk seluruh rujukan yang disebutkan dalam Tinjauan Studi Klinik dan Ringkasan Studi Klinik atau dalam laporan teknis individual yang ada dalam Laporan Studi Klinik. Salinan dokumen yang dirujuk harus tersedia jika diminta.

MATRIKS: FORMAT BAKU MATRIKS RINGKASAN STUDI KLINIK

- 1.1 Ringkasan studi ketersediaan hayati.
- 1.2 Ringkasan studi disolusi *in vitro*.

- 2.1 Ringkasan studi PK interaksi Obat-Obat.

- 3.1 Gambaran studi khasiat dan keamanan klinik.
- 3.2 Hasil studi khasiat.

- 4.1 Paparan Obat terhadap subjek studi berdasarkan rata-rata dosis harian dan durasi paparan formulasi intravena.
- 4.2 Profil demografi subjek dalam studi berpembandingan.
- 4.3 Insidensi kejadian yang tidak diharapkan dalam *database* gabungan uji berpembandingan aktif dan plasebo.
- 4.4 KTD dalam *database* gabungan studi berpembandingan aktif dan Berpembandingan plasebo.
- 4.5 *Withdrawal* subjek oleh studi: studi berpembandingan.
- 4.6 Daftar kematian.

Tabel 1.1. Ringkasan Studi Ketersediaan Hayati

Studi Ref. No.	Tujuan Studi	Desain Studi	Perlakuan (Dosis, Bentuk sediaan, Rute) [Identitas Produk]	Subjek (No.(M/F) Jenis Usia: rata-rata (kisaran))	Parameter rata-rata (+/- SD)						Lokasi Laporan Studi
					C _{max} (mg/L)	T _{max} (hr)	AUC* (mg/Lxhr)	C _{min} ** (mg/L)	T _{1/2} (hr)	Lain-lain	
192 (Jepang)	Studi BA relatif pilot yang membandingkan absorpsi betas tablet 200 mg dengan betas pembanding 200 mg.	Terbuka, acak, <i>cross-over</i> , dosis 200 mg tunggal	200 mg Tab., p.o. [17762]	20 (10/10) Subjek sehat 27 y (20-35)	83 ± 21	1	217 ± 20		3.1		
			200 mg Tab., p.o. [19426]		80 ± 32	0.5	223 ± 19		2.9		
195 (Japan)	Studi BA terbanding xx pada kondisi puasa dan kondisi makan	Terbuka, acak, <i>cross-over</i> , dosis tunggal	200mg Tab, p.o. [19426]	30 (15/15) Subjek sehat 32 y (26-50)	83 ± 21	1	217 ± 20				
					120 ± 30	2	350 ± 40				

AUC*: AUC_{TAU} or AUC_{inf}

C_{min}** : Untuk studi dosis berulang

Tabel 2.1 Ringkasan Studi PK Interaksi Obat-Obat

Studi/ Protokol # (negara)	Identitas Produk / Bets # (NME)	Tujuan Studi	Desain Studi	# Subjeks Masuk/ selesai (L/P)	HV/P ¹ (Usia: rata-rata, kisaran)	Perlakuan		Parameter Farmakokinetik Rata-rata (%CV) Substrat Obat					Rata-rata rasio ² <i>Confidence interval</i>		Lokasi
						Substrat	Obat yang berinteraksi	C _{max}	T _{max}	AUC	T _{1/2}	CL/kg	C _{max}	AUC	
001 (USA)	19B Bets 0034	Pengaruh warfarin terhadap Obat X	Acak, <i>Cross over</i>	(8L/4P)/ (7L/4P)	HV (34, 20-41)	Obat X 100 mg bid x 7d	Plasebo	45 (18) mcg/mL	2.0 (30) hr	456 (24) mcg*hr/ mL	4.25 (30) hr	0.05 (20) mL/min/kg	1.16 1.01-1.30	1.16 1.03-1.34	
						Obat X 100 mg bid x 7d	Warfarin 10 mg qd x 7d	52 (20) mcg/mL	2.1 (35) hr	530 (27) mcg*hr/ mL	4.75 (35) hr	0.04 (22) mL/min/kg			
001 (USA)	19B Bets 0034	Pengaruh Obat X terhadap warfarin	Acak, <i>Cross over</i>	(8L/4P)/ (7L/4P)	HV (34, 20-41)	Warfarin 10 mg qd x 7d	Plasebo	12 (25) mcg/mL	1.5 (30) hr	60 (37) mcg*hr/ mL	40 (35) hr	0.04 (30) mL/min/kg	1.08 0.92-1.24	1.07 0.92-1.18	
						Warfarin 10 mg qd x 7d	Obat X 100 mg bid x 7d	13 (20) mcg/mL	1.45 (27) hr	64 (39) mcg*hr/ mL	42 (37) hr	0.39 (34) mL/min/kg			
002 (UK)	19B2 Bets 0035	Pengaruh Cimetidine terhadap Obat X	<i>Cross over, Single sequence</i>	(4L/8P) (4L/8P)	HV (30, 19-45)	Obat X 50 mg bid x 5d	Plasebo	49 (18) mcg/mL	2.1 (30) hr	470 (24) mcg*hr/ mL	4.4 (30) hr	0.05 (20) mL/min/kg	1.22 1.03-1.40	1.36 1.11-1.53	
						Obat X 50 mg bid x 5d	Cimetidine 200 mg bid x 5d	60 (10) mcg/mL	2.2 (30) hr	640 (24) mcg*hr/ mL	5.2 (30) hr	0.03 (20) mL/min/kg			

¹ HV=Relawan sehat, P=Subjek

² Nilai untuk substrat dengan Obat berinteraksi/nilai dengan plasebo

Tabel 3.1 Gambaran Studi Khasiat dan Keamanan Klinik

Studi ID	Jumlah Senter Studi Lokasi(s)	Mulai Studi Status keikutsertaan, tanggal Total keikutsertaan/ Tujuan keikutsertaan	Desain Jenis pembandingan	Obat Uji & Pembandingan Dosis, Rute & Rejimen	Tujuan Studi	# subjek menurut perlakuan masuk/ selesai	Durasi	Jenis kelamin L/P Median Usia (Kisaran)	Diagnosis Kriteria Inklusi	Endpoint Primer
PG-2476	1 U. Antartika	Agust-94 Selesai Apr 98 50 / 50	Acak, <i>double blind</i> , paralel Plasebo	PT: 30 mg po bid Pbo	Khasiat dan Keamanan	27/24 23/21	4 minggu	27/23 38 (20-64)	Hipertensi Ringan Diastolik 90-100 Sistolik 150-170	Perubahan tekanan sistolik dan diastolik dari <i>baseline</i> dalam 4 minggu.
PG-2666	4 Afiliasi Dokter Florida, Smith & Jones CRO	Mei-98 Masih berlangsung pada Mei 2001 126/400	Acak, <i>open label</i> , paralel Plasebo dan respon-dosis	PT: 100 mg po bid PT: 50 mg po bid PT: 25 mg po bid Plasebo	Khasiat dan Keamanan, Khasiat dan Keamanan jangka panjang	34/30 30/28 34/32 28/26	4 minggu, diikuti <i>open label</i> 12 minggu	66/60 55 (24-68)	Hipertensi Ringan Sistolik 150-170 Diastolik 90-100	Perubahan tekanan sistolik dan diastolik dari <i>baseline</i> dalam 4 minggu dan 12 minggu.

Tabel 3.2 Hasil Studi Khasiat

Studi	Perlakuan	# Masuk/Selesai	Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik Rata-Rata			Endpoint Primer Substrat-Plasebo Perubahan TDD dalam 40 minggu	Uji Statistik / nilai <i>p</i>	Endpoint Sekunder % normal** (Analisis ITT)	Komentar lain
			Baseline	20 minggu	40 minggu				
PG-2678	PT: 100 mg po bid	34/30	162/96	140/85	138/84	6	88		
	PT: 50 mg po bid	30/28	165/97	146/87	146/87	4	78		
	PT: 25 mg po bid	34/32	167/96	148/88	148/88	2	50		
	PT: 10 mg po bid Plasebo	26/20 28/26	162/95 166/97	153/93 160/92	153/93 159/91	-4	20 30		

**Berikan penjelasan

Tabel 4.1 Paparan Obat pada Subjek Berdasarkan Rata-Rata Dosis Harian dan Durasi Paparan Formulasi Intravena
N= Cut off Date:

Durasi (Minggu)	Rata-rata Dosis Harian (mg)							Total (Dosis)	Persen
	0 < Dosis ≤ 5 mg	5 < Dosis ≤ 10 mg	10 < Dosis ≤ 20 mg	20 < Dosis ≤ 30 mg	30 < Dosis ≤ 50 mg	50 mg < Dosis			
0 < Dur ≤ 1									
1 < Dur ≤ 2									
2 < Dur ≤ 4									
4 < Dur ≤ 12									
12 < Dur ≤ 24									
24 < Dur ≤ 48									
48 < Dur ≤ 96									
Dur >96									
Total (Setiap Durasi)									
Persen									

Tabel serupa dapat dibuat untuk median, untuk modal, dan untuk dosis maksimum, atau untuk dosis paparan terpanjang. Tabel yang sama dapat dibuat untuk gabungan studi dan subkelompok, misalnya atas dasar pengelompokan usia, jenis kelamin, faktor etnis, kondisi komorbiditas, penggunaan Obat-obatan secara bersamaan, atau kombinasi dari faktor-faktor ini.

Dosis juga dapat dinyatakan sebagai mg/kg, mg/m², atau dalam kadar Obat dalam plasma jika data tersebut tersedia.

Tabel 4.2 Profil Demografi Subjek dalam Studi Berpembanding

Cut off Date:

	Kelompok Perlakuan		
	Produk Uji N =	Plasebo N =	Kontrol aktif N =
Usia (tahun) Mean ± SD Kisaran	50 ± 15 20-85		
Kelompok			
<18	N (%)	N (%)	N (%)
18 - 40	N (%)	N (%)	N (%)
40 - 64	N (%)	N (%)	N (%)
65 - 75	N (%)	N (%)	N (%)
>75	N (%)	N (%)	N (%)
Jenis Kelamin			
Perempuan	N (%)	N (%)	N (%)
Laki-laki	N (%)	N (%)	N (%)
Ras			
Asia	N (%)	N (%)	N (%)
Berkulit hitam	N (%)	N (%)	N (%)
Kaukasia	N (%)	N (%)	N (%)
Lainnya	N (%)	N (%)	N (%)
Faktor-Faktor Lain			

Tabel 4.5 Subjek yang *Withdrawal*¹ dari Studi: Studi Berpembanding

Cut off Date:

Studi		Total <i>Withdrawal</i>				Alasan <i>Withdrawal</i>			Jumlah tanpa data khasiat pasca- <i>withdrawal</i>
		Total	Laki-laki/ Perempuan	Usia > 65	Ras (Jelaskan Pengelompokan) ///	KTD N (%)	<i>Lack of efficacy</i> N (%)	Lainnya N (%)	N (%)
Studi	Obat X	N (%)	N (%) / N (%)	N (%)	N (%) / N (%) / N (%)				
XXX	Plasebo								
Studi	Obat X								
AAA	Pembanding A								
Studi	Obat X								
BBB	Pembanding B								
Studi	Obat X								
CCC	Pembanding C								
Seluruh Studi									

Catatan: data *withdrawal* dapat dibagi menurut tingkat dosis, jika hal tersebut berguna.

¹Subjek yang *withdrawal* adalah yang diikutsertakan tapi tidak menyelesaikan studi (termasuk subjek yang menghentikan pengobatan atau berpindah ke pengobatan lain dan/atau menghilang dari studi)

Tabel 4.6 Daftar Kematian

Perlakuan: Obat Uji

Cut off Date:

Studi / Sumber ¹	Senter	Identitas Subjek	Usia (tahun)	Jenis Kelamin	Dosis (mg)	Durasi Paparan (Hari)	Diagnosis	Sebab kematian	Pengobatan Lain	Kondisi Medis Lain	Letak Narasi

¹PM = Kematian dari pengalaman pascapemasaran

Daftar ini meliputi seluruh kematian yang memenuhi aturan inklusi, baik yang timbul dari studi klinik atau dari sumber sekunder, misalnya pengalaman pascapemasaran.

Dalam pendaftaran elektronik, *link* ke narasi atau dokumentasi lain mengenai kejadian tersebut harus ada.

Catatan kaki harus menjelaskan syarat memasukkan kematian ke dalam tabel, misalnya seluruh kematian yang terjadi selama periode paparan Obat atau dalam jangka waktu hingga tiga puluh hari setelah penghentian Obat dan juga yang terjadi kemudian namun akibat KTD yang mempunyai onset selama paparan atau selama tiga puluh hari masa *follow-up*.

Daftar serupa harus disajikan untuk subjek yang terpapar plasebo dan pembanding aktif.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN X
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

INFORMASI MINIMAL YANG HARUS DICANTUMKAN
PADA INFORMASI PRODUK

A. RINGKASAN KARAKTERISTIK PRODUK/BROSUR

1. Nama Obat
2. Bentuk sediaan
3. Pemerian Obat
4. Komposisi Obat (nama dan kekuatan Zat Aktif)
5. Indikasi
6. Posologi dan cara pemberian
7. Kontraindikasi
8. Peringatan – Perhatian
9. Interaksi Obat
10. Kehamilan dan menyusui
11. Efek pada pengendara dan menjalankan mesin (jika perlu)
12. Efek samping
13. Overdosis dan pengobatan (jika ada)
14. Cara kerja Obat, dan/atau Farmakodinamik dan/atau Farmakokinetik
15. Data keamanan nonklinik (jika perlu)
16. Daftar Eksipien
17. Ketidaktercampuran (jika perlu)
18. Cara penyimpanan
19. Stabilitas/batas penggunaan setelah direkonstitusi atau setelah wadah dibuka (*in use stability*) (jika perlu)
20. Jenis dan besar kemasan
21. Bentuk sediaan dan kemasan lain yang terdaftar (jika perlu)
22. Nomor Izin Edar
23. Nama Pendaftar dan/atau pemilik Obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku
24. Alamat Pendaftar dan/atau pemilik Obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku
25. Nama produsen
26. Alamat produsen
27. Nama industri pemberi lisensi (jika perlu)
28. Alamat industri pemberi lisensi (jika perlu)

29. Petunjuk penggunaan
30. Cara rekonstitusi (jika ada)
31. Tanggal disetujui pertama kali/Registrasi Ulang (jika perlu)
32. Tanggal perubahan Informasi Produk (jika perlu)
33. Golongan Obat
34. Peringatan khusus, misalnya:
 - a. Harus dengan resep dokter
 - b. Tanda peringatan Obat bebas terbatas (P.No.1- P.No.6)
 - c. Kotak peringatan
 - d. Bersumber/bersinggungan babi
 - e. Kandungan alkohol

B. INFORMASI PRODUK UNTUK PASIEN (Contoh) *)

1. Nama Obat
2. Bentuk sediaan
3. Pemerian Obat
4. Komposisi Zat Aktif/Apa yang terkandung dalam Obat?
5. Kekuatan Obat
6. Indikasi/Untuk apa Obat digunakan?
7. Posologi dan cara pemberian/Berapa banyak dan seberapa sering Obat ini boleh digunakan? Apa yang harus dilakukan bila lupa minum Obat ini?
8. Kontraindikasi/Pada keadaan apa Anda tidak diperbolehkan menggunakan Obat ini?
9. Peringatan dan Perhatian/Apa yang perlu diperhatikan bila menggunakan Obat ini? (seperti: apa yang terjadi jika Obat dihentikan)
10. Interaksi Obat/Obat dan makanan apa yang harus dihindari jika menggunakan Obat ini?
11. Kehamilan dan menyusui/Apakah boleh digunakan pada wanita hamil dan menyusui?
12. Efek pada pengemudi dan menjalankan mesin/Apakah boleh mengemudi dan menjalankan mesin selama minum Obat ini? (jika perlu)
13. Efek samping/Efek yang tidak diinginkan yang mungkin terjadi
14. Overdosis/Tanda dan gejala kelebihan dosis (jika perlu)
15. Pengobatan overdosis/Apa yang harus dilakukan bila menggunakan Obat ini melebihi dosis yang dianjurkan? (jika perlu)
16. Cara penyimpanan/Bagaimana cara menyimpan Obat ini?
17. Batas penggunaan setelah direkonstitusi atau setelah wadah dibuka/Berapa lama Obat ini dapat digunakan setelah kemasan dibuka? (jika perlu)
18. Petunjuk penggunaan

19. Cara rekonstitusi/Bagaimana cara melarutkan Obat ini? (jika perlu)
20. Nomor Izin Edar
21. Nama Pendaftar dan/atau pemilik Obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku
22. Alamat Pendaftar dan/atau pemilik Obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku
23. Tanggal perubahan (jika perlu)
24. Peringatan Khusus, misalnya:
 - a. Harus dengan resep dokter
 - b. Tanda peringatan Obat bebas terbatas (P. No. 1 - P. No. 6)
 - c. Kotak peringatan
 - d. Bersumber/bersinggungan babi
 - e. Kandungan alkohol

Keterangan:

- *) Informasi Produk untuk Pasien dapat dijelaskan dalam bentuk penjelasan atau pertanyaan-jawaban.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN XI
 PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
 REPUBLIK INDONESIA
 NOMOR 24 TAHUN 2017
 TENTANG
 KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

INFORMASI MINIMAL YANG HARUS DICANTUMKAN
 PADA KEMASAN (LABEL)

No	Informasi yang harus dicantumkan	Bungkus Luar	Catch Cover/ Amplop	Etiket	Blister/ Strip	Blister (kemasan terkecil pada Obat Bebas dan Obat Bebas Terbatas)	Etiket Ampul/ Vial
1.	Nama Obat	√	√	√	√	√	√
2.	Bentuk sediaan	√	√	√	(-)	√	√ e)
3.	Besar kemasan (unit)	√	√	√	(-)	(-)	√
4.	Nama dan kekuatan Zat Aktif	√	√	√	√	√	√
5.	Nama dan alamat Pendaftar	√	√	√	√ d)	√	√ d)
6.	Nama dan alamat produsen	√	√	√	√ d)	√	√ f)
7.	Nama dan alamat pemberi lisensi	√	√	√	√ d)	√	(-)
8.	Cara pemberian	√	√	√	(-)	(-)	√
9.	Nomor Izin Edar	√	√	√	√	√	√
10.	Nomor bets	√	√	√	√	√	√
11.	Tanggal produksi	√	√	(-)	(-)	√	(-)
12.	Batas kedaluwarsa	√	√	√	√	√	√
13.	Indikasi	√ a)	√	√ b)	(-)	√	(-)
14.	Posologi	√ a)	√	√ b)	(-)	√	(-)
15.	Kontraindikasi	√ b)	√	√ b)	(-)	√	(-)
16.	Efek samping	√ b)	√	√ b)	(-)	√	(-)
17.	Interaksi Obat	√ b)	√	√ b)	(-)	√	(-)
18.	Peringatan – Perhatian	√ b)	√	√ b)	(-)	√	(-)
19.	Peringatan khusus, misalnya:						
	a. "Harus dengan resep dokter"	√	√	√	√	(-)	√ e)
	b. Tanda peringatan (P. No. 1 – P. No. 6)	√	√	√	(-)	√	(-)
	c. Kotak peringatan	√	√	√	(-)	√	(-)
	d. "Bersumber babi/bersinggungan"	√	√	√	(-)	(-)	√
	e. Kandungan alkohol	√	√	√	(-)	(-)	√
20.	Cara penyimpanan Obat (termasuk cara penyimpanan setelah rekonstitusi)	√	√	√	(-)	√	(-)
21.	Label khusus, misalnya:						
	a. Harga Eceran Tertinggi (HET)	√	√	√	√	√	√ e)
	b. Logo golongan Obat (Obat keras/bebas terbatas/bebas)	√	√	√	√	√	(-)
	c. Logo generik (khusus untuk Obat Generik)	√	√	√	√	√	√ e)
	d. Identitas yang mampu telusur untuk menjamin keabsahan produk	√ c)	√ c)	√ c)	√ c)	√ c)	√ c)

Keterangan:

- a) : harus dicantumkan untuk Obat bebas dan Obat bebas terbatas, untuk Obat keras dapat merujuk pada Informasi Produk untuk Pasien.
- b) : informasi dapat merujuk pada Informasi Produk untuk Pasien.
- c) : penerapan identitas yang mampu telusur untuk menjamin keabsahan produk diatur dengan Peraturan Kepala Badan.
- d) : dicantumkan nama Pendaftar/nama produsen/nama pemberi lisensi.

- e) : dikecualikan untuk ampul atau vial kurang dari 10 mL.
- f) : untuk alamat hanya nama negara.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN XII
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

PERNYATAAN PENDAFTAR

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :
Jabatan :
Nomor telepon :
Nomor fax :
Alamat *e-mail* :

menyatakan bahwa semua informasi dalam dokumen registrasi untuk produk sebagai berikut :

Nama obat:
Komposisi zat aktif dan kekuatan per unit dosis:
Bentuk sediaan:
Jenis dan besar kemasan:
Pendaftar:
Produsen:
Kategori registrasi (agar diuraikan dengan rinci):

adalah terkini dan benar. Saya menyatakan bahwa saya telah memeriksa dan bertanggung jawab atas:

1. Kelengkapan dokumen yang diserahkan.
2. Kebenaran semua informasi yang tercantum dalam dokumen registrasi.
3. Kebenaran dan keabsahan dokumen yang dilampirkan untuk menunjang registrasi.
4. Penerapan Pedoman CPOB secara penuh pada semua fasilitas produksi yang terkait dalam proses produksi dan pengawasan obat.
5. Formula obat sesuai dengan formula induk dan catatan bets.
6. Prosedur pembuatan sama dengan yang ditetapkan dalam formula induk dan catatan bets.
7. Data zat aktif dan eksipien pada dokumen registrasi sesuai dengan bets zat aktif dan eksipien yang digunakan.

8. Tiap bets zat aktif dan eksipien telah diuji dan memenuhi spesifikasi sebelum digunakan dalam proses produksi obat.
9. Tiap bets kemasan telah diuji dan memenuhi spesifikasi sebelum digunakan dalam proses produksi obat.
10. Tiap bets obat telah diuji dan memenuhi spesifikasi pelulusan obat sebelum dipasarkan.
11. Penanggung jawab pelulusan obat yang akan dipasarkan adalah personel yang kompeten sesuai dengan Pedoman CPOB.
12. Prosedur pengujian obat tervalidasi/terverifikasi sesuai Pedoman CPOB.
13. Tersedia prosedur tetap untuk penanganan penarikan kembali obat dari peredaran.
14. Semua dokumen registrasi tersedia untuk dievaluasi selama proses inspeksi dan audit regulatori.
15. Uji klinik (jika ada) dilakukan sesuai dengan Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB).
16. Tidak melakukan perubahan apapun di luar perubahan yang diajukan*).

Apabila pernyataan yang kami berikan tidak sesuai dengan yang sebenarnya, maka kami bersedia proses registrasi tersebut dibatalkan dan dikenai sanksi sesuai ketentuan yang berlaku.

.....,Tanggal
Materai
(Nama Jelas)
(Jabatan)

Keterangan:

*) : Khusus untuk Registrasi Variasi

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN XIII
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

KELENGKAPAN DOKUMEN PRAREGISTRASI

A. DOKUMEN ADMINISTRATIF

1. Surat pengantar.
2. Sertifikat dan dokumen administratif lain sesuai Lampiran 6.
3. Dokumen pertimbangan penetapan jalur 100 (seratus) Hari.
 - 3.1. Justifikasi bahwa Obat diindikasikan untuk penyakit serius dan langka (*Orphan Drug*), dan/atau
 - 3.2. Justifikasi bahwa Obat diindikasikan untuk terapi penyakit serius yang mengancam nyawa manusia (*life saving*), dan/atau mudah menular kepada orang lain, dan/atau belum ada atau kurangnya pilihan terapi lain yang aman dan efektif, dan/atau
 - 3.3. Dokumen penunjang untuk program kesehatan masyarakat.
4. Dokumen pertimbangan penetapan jalur 120 (seratus dua puluh) Hari.

Dokumen penunjang untuk persyaratan Registrasi yang telah disetujui di negara referensi (*reference country*) dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik:

- 4.1. Informasi status peredaran dilengkapi bukti yang sah.
- 4.2. Dokumen *assessment report* lengkap dari badan otoritas terkait dalam bahasa Inggris dari tiga negara referensi, dengan persyaratan indikasi dan posologi yang diajukan mirip dengan yang disetujui untuk ketiga negara referensi tersebut.

Ketentuan Registrasi dengan negara referensi:

- 4.2.1. Seluruh aspek terkait mutu Obat, termasuk tetapi tidak terbatas pada sumber bahan baku, Formula, tempat produksi, spesifikasi rilis dan *shelf life*, harus sama dengan yang disetujui di negara referensi.
- 4.2.2. Obat yang diajukan bukan merupakan Obat yang memerlukan evaluasi khusus terkait adanya perbedaan pola penyakit, pola resistensi dan/atau kebijakan program nasional, seperti antiinfeksi, antivirus (Hepatitis C; HIV), antimalaria, Obat Tuberkulosa, Produk Biologi, dan Obat target terapi.

Namun demikian, persetujuan negara referensi tidak menjadi dasar utama untuk memberikan Izin Edar.

- 4.3. Surat pernyataan yang menyatakan bahwa seluruh aspek mutu Obat sama dengan yang disetujui di negara referensi, termasuk pernyataan bahwa *Drug Master File (DMF)* yang diserahkan ke Badan POM sama dengan yang diserahkan ke negara referensi, jika dipersyaratkan.

5. Dokumen pertimbangan penetapan jalur 300 (tiga ratus) Hari.
Untuk Registrasi Baru Obat Baru, Produk Biologi, atau Registrasi Variasi Major indikasi baru/posologi baru yang tidak termasuk dalam jalur 100 Hari dan 120 Hari maka akan dilakukan evaluasi melalui jalur 300 Hari.
6. Dokumen Obat terkait paten (jika perlu)
 - 6.1. Surat pernyataan terkait paten.
 - 6.2. Hasil penelusuran paten dari Direktorat Jenderal Kekayaan Intelektual.
 - 6.3. Hasil kajian mandiri paten.

B. DOKUMEN MUTU

1. Ringkasan Dokumen Mutu (*Quality overall summary*).
2. Informasi tentang bahan bersumber hewan yang digunakan dalam proses pembuatan Zat Aktif dan Obat.
3. DMF atau dokumen setara dari produsen Zat Aktif untuk Zat Aktif yang belum pernah digunakan untuk produksi Obat yang disetujui di Indonesia (jika perlu).
4. Data ekivalensi (ringkasan/protokol) atau justifikasi tidak diperlukan uji ekivalensi.

C. DOKUMEN NONKLINIK (jika perlu)

1. Tinjauan studi nonklinik (*Nonclinical overview*).
2. Matriks ringkasan studi nonklinik (*Nonclinical tabulated summary*).

D. DOKUMEN KLINIK (jika perlu)

1. Tinjauan studi klinik (*Clinical overview*).
2. Matriks sinopsis studi klinik (*Tabulated study synopses*).

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN XIV
 PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
 REPUBLIK INDONESIA
 NOMOR 24 TAHUN 2017
 TENTANG
 KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

KELENGKAPAN DOKUMEN REGISTRASI BARU

A. Kategori Registrasi Baru

Secara rinci, kategori Registrasi Baru terdiri atas:

- a. Kategori 1 :
 Registrasi Obat Baru dan Produk Biologi, termasuk Produk Biosimilar, meliputi:
 - 1.1 Registrasi Obat Baru dengan Zat Aktif baru, atau Produk Biologi;
 - 1.2 Registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan kombinasi baru;
 - 1.3 Registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan bentuk sediaan baru atau kekuatan baru;
 - 1.4 Registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan rute pemberian baru;
 - 1.5 Registrasi Produk Biosimilar.

- b. Kategori 2 :
 Registrasi Obat Generik dan Obat Generik Bermerek, meliputi:
 - 2.1. Registrasi Obat Generik dan Obat Generik Bermerek yang memerlukan uji klinik;
 - 2.2. Registrasi Obat Generik dan Obat Generik Bermerek yang tidak memerlukan uji klinik.

- c. Kategori 3 :
 Registrasi sediaan lain yang mengandung Obat dengan teknologi khusus, dapat berupa *transdermal patch*, *implant*, dan *beads*.

B. Kelengkapan Dokumen Registrasi Baru

No.		KATEGORI							
		1					2		3
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
BAGIAN I: KELENGKAPAN DOKUMEN ADMINISTRATIF DAN INFORMASI PRODUK									
A. DOKUMEN ADMINISTRATIF									
1	Surat pengantar	v	v	v	v	v	v	v	v
2	Formulir Registrasi	v	v	v	v	v	v	v	v
3	Pernyataan Pendaftar	v	v	v	v	v	v	v	v
4	Sertifikat dan Dokumen administratif (sesuai dengan status produksi: Obat Produksi Dalam Negeri, kontrak, lisensi, ekspor atau impor) sesuai Lampiran 6	v	v	v	v	v	v	v	v
5	Hasil praregistrasi	v	v	v	v	v	v	v	v
6	Kuitansi/bukti pembayaran	v	v	v	v	v	v	v	v
7	Dokumen terkait paten								
	7.1. Surat pernyataan terkait paten	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{b)}	v ^{b)}	v ^{b)}	
	7.2. Hasil penelusuran paten dari Direktorat Jenderal Kekayaan Ilmiah	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{b)}	v ^{b)}	v ^{b)}	

No.		KATEGORI							
		1					2		3
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
	7.3. Kajian mandiri terkait paten	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{b)}	v ^{b)}	v ^{b)}	
8	Surat keterangan dari produsen mengenai penggunaan bahan baku bersumber dari hewan atau bahan baku bersumber dari tumbuhan (termasuk tetapi tidak terbatas pada gelatin; laktosa monohidrat; magnesium stearat; bahan-bahan yang mengandung asam lemak seperti stearat, oleat, palmitat; gliserin dan jenis lemak hidrogenasi; DHA; asam arakhidonat; eudragit) (jika perlu) Jika bersumber dari hewan disertai dengan informasi sumber hewan dan surat keterangan bebas BSE/TSE	v	v	v	v	v	v	v	v
9	Surat pernyataan bermaterai dari produsen mengenai penggunaan bahan yang bersumber babi/ <i>porcine</i> (jika perlu)	v	v	v	v	v	v	v	v
B. INFORMASI PRODUK DAN LABEL									
1	Informasi Produk	v	v	v	v	v	v	v	v
2	Label	v	v	v	v	v	v	v	v
3	Foto atau gambar Obat dan kemasan sesuai asli	v	v	v	v	v	v	v	v
BAGIAN II: KELENGKAPAN DOKUMEN MUTU									
Sub Bagian A. Ringkasan Dokumen Mutu (RDM)		v	v	v	v	v	v	v	v
Sub. Bagian B. Dokumen Mutu									
	S. ZAT AKTIF								
	S.1. Informasi Umum								
	1.1. Tata nama	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	1.2. Rumus kimia	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	1.3. Sifat-sifat umum	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	S.2. Proses produksi dan sumber Zat Aktif								
	2.1. Produsen	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	2.3. Kontrol terhadap bahan	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	2.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	2.5. Validasi proses dan/atau evaluasi	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	2.6. Pengembangan proses pembuatan	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	S.3. Karakterisasi								
	3.1. Elusidasi dari struktur dan karakterisasi	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	3.2. Bahan pengotor	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	S.4. Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif								
	4.1. Spesifikasi	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	4.2. Prosedur analisis	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	4.3. Validasi prosedur analisis	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v ^{d)}	v ^{d)}	v
	4.4. Analisis bets	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	4.5. Justifikasi spesifikasi	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	S.5. Baku pembanding	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	S.6. Spesifikasi dan pengujian kemasan	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v

No.		KATEGORI							3
		1					2		
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
	S.7. Stabilitas	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	P. OBAT								
	P.1. Pemerian dan Formula	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.2. Pengembangan produk								
	2.1. Informasi studi pengembangan	v	v	v	v	v	v	v	v
	2.2. Komponen Obat	v	v	v	v	v	v	v	v
	2.3. Obat	v	v	v	v	v	v	v	v
	2.4. Pengembangan proses pembuatan	v	v	v	v	v	v	v	v
	2.5. Sistem kemasan	v	v	v	v	v	v	v	v
	2.6. Atribut mikrobiologi	v	v	v	v	v			v
	2.7. Kompatibilitas	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.3. Prosedur Pembuatan								
	3.1. Produsen Obat	v	v	v	v	v	v	v	v
	3.2. Formula bets	v	v	v	v	v	v	v	v
	3.3. Proses pembuatan dan kontrol proses	v	v	v	v	v	v	v	v
	3.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan produk antara	v	v	v	v	v	v	v	v
	3.5. Validasi proses dan/atau laporan	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.4. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien								
	4.1. Spesifikasi	v	v	v	v	v	v	v	v
	4.2. Prosedur analisis	v	v	v	v	v	v	v	v
	4.3. Eksipien bersumber dari hewan dan/atau manusia	v	v	v	v	v	v	v	v
	4.4. Eksipien baru	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.5. Spesifikasi dan metode pengujian Obat								
	5.1. Spesifikasi	v	v	v	v	v	v	v	v
	5.2. Prosedur analisis	v	v	v	v	v	v	v	v
	5.3. Laporan validasi metode analisis	v	v	v	v	v	v	v	v
	5.4. Analisis bets	v	v	v	v	v	v	v	v
	5.5. Karakterisasi zat pengotor	v	v	v	v	v	v	v	v
	5.6. Justifikasi spesifikasi	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.6. Baku pembanding	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.7. Spesifikasi dan metode pengujian kemasan	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.8. Stabilitas	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.9. Bukti ekivalensi						v		
	Sub Bagian C. Daftar pustaka	v	v	v	v	v	v	v	v
BAGIAN III: KELENGKAPAN DOKUMEN NONKLINIK									
	Sub Bagian A. Tinjauan studi nonklinik	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
	Sub Bagian B. Ringkasan dan matriks studi nonklinik	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
1	Ringkasan studi nonklinik	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
2	Isi ringkasan dan matriks studi nonklinik	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
3	Ringkasan matriks studi nonklinik	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
	Sub Bagian C. Laporan studi nonklinik (jika perlu)	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ^{e)i)}	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾			v ^{f)i)}

No.		KATEGORI							3
		1					2		
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
1	Daftar isi laporan studi nonklinik	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ^{e)j)}	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾			v ^{f)j)}
2	Laporan studi								
	2.1. Farmakologi	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ^{e)j)}	v ⁱ⁾	v ^{h)j)}			v ^{f)j)}
	2.2. Farmakokinetik	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ^{e)j)}	v ⁱ⁾	v ^{h)j)}			v ^{f)j)}
	2.3. Toksikologi	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ^{e)j)}	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾			v ^{f)j)}
Sub Bagian D. Daftar Pustaka		v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾
BAGIAN IV: KELENGKAPAN DOKUMEN KLINIK									
Sub Bagian A. Tinjauan studi klinik		v	v	v	v	v	v ^{g)}		v
Sub Bagian B. Ringkasan studi klinik							v ^{g)}		
1	Ringkasan studi biofarmasetika dan metode analisis terkait	v	v	v	v	v			v
2	Ringkasan studi farmakologi klinik	v	v	v	v	v			v
3	Ringkasan khasiat klinik	v	v	v	v	v			v
4	Ringkasan keamanan klinik	v	v	v	v	v			v
5	Sinopsis studi individual	v	v	v	v	v			v
Sub Bagian C. Matriks studi klinik		v	v	v	v	v	v ^{g)}		v
Sub Bagian D. Laporan studi klinik		v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ^{g)}		v
1	Daftar isi laporan studi klinik	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾			v
2	Laporan studi klinik								
	2.1 Laporan studi biofarmasetika	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾				v
	2.1.1. Laporan studi ketersediaan hayati/ <i>bioavailability</i> (BA)								
	2.1.2. Laporan studi perbandingan ketersediaan hayati/ <i>bioavailability</i> (BA) dan bioekivalensi (BE)								
	2.1.3. Laporan studi korelasi <i>in vitro-in vivo</i>								
	2.1.4. Laporan metode bioanalisis dan analisis untuk studi pada manusia								
	2.2 Laporan studi terkait farmakokinetik menggunakan biomaterial manusia	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾			v
	2.2.1 Laporan studi ikatan protein plasma								
	2.2.2. Laporan studi metabolisme hati dan interaksi Obat								
	2.2.3. Laporan studi menggunakan biomaterial manusia lainnya								
	2.3 Laporan studi farmakokinetika (PK) pada manusia	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾			v
	2.3.1. Laporan studi PK pada subjek sehat dan tolerabilitas awal								
	2.3.2. Laporan studi PK pada subjek dan laporan tolerabilitas awal								
	2.3.3. Laporan studi PK pada populasi								
	2.4 Laporan studi farmakodinamika (PD) pada manusia	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾			v
	2.4.1. Laporan studi PD dan PK/PD pada subjek sehat								
2.4.2. Laporan studi PD dan PK/PD pada subjek									
2.5 Laporan studi khasiat dan keamanan	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾			v	
2.5.1. Laporan studi klinik berpembanding terkait klim indikasi					v				

No.		KATEGORI							3
		1					2		
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
	2.5.2. Laporan studi klinik tanpa pembandingan								
	2.5.3. Laporan analisis data dari lebih dari satu studi, termasuk analisis formal terpadu, metaanalisis, dan <i>bridging analysis</i> .								
	2.5.4. Laporan studi klinik lain								
3	Laporan pengalaman pascapemasaran	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾			v
4	Formulir laporan kasus dan daftar subjek individual (jika perlu)	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾			v
	Sub Bagian E. Daftar Pustaka	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ⁱ⁾	v ^{g)}		v

Keterangan :

- v^{a)} : jika Pendaftar bukan originator atau tidak mendapat penunjukan/Lisensi dari originator
- v^{b)} : untuk Obat Generik atau Produk Biosimilar pertama
- v^{c)} : jika sumber dan proses pembuatan Zat Aktif berbeda dari yang disetujui
- v^{d)} : untuk Zat Aktif nonkompensial
- v^{e)} : untuk rute pemberian baru
- v^{f)} : dipersyaratkan untuk komponen Obat yang belum pernah disetujui
- v^{g)} : untuk Obat Generik yang memerlukan uji klinik
- v^{h)} : diperlukan untuk Produk Biosimilar bila ada isu terkait mutu dan farmakotoksikologi Zat Aktif
- vⁱ⁾ : tidak berlaku untuk Registrasi Obat dengan negara referensi

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIC INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN XV
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

KELENGKAPAN DOKUMEN
REGISTRASI OBAT KHUSUS EKSPOR

No.		KHUSUS EKSPOR	
		Obat Impor	Obat Produksi Dalam Negeri
1	Surat pengantar	v	v
2	Formulir Registrasi	v	v
3	Pernyataan Pendaftar	v	v
4	Sertifikat dan dokumen administratif sesuai Lampiran 6	v	v
	4.1 Izin Industri Farmasi	v	v
	4.2 Sertifikat CPOB Pendaftar	v	v
	4.3 Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dari produsen sesuai bentuk sediaan yang didaftarkan	v	-

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN XVI
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

JENIS PERUBAHAN, PERSYARATAN DAN KELENGKAPAN DOKUMEN
REGISTRASI VARIASI

A. Dokumen Administratif Registrasi Variasi

Dokumen administratif yang harus diserahkan pada saat pengajuan Registrasi Variasi meliputi:

1. Surat pengantar.
2. Formulir Registrasi.
3. Pernyataan Pendaftar.
4. Sertifikat dan dokumen administratif (sesuai dengan status produksi: Obat Produksi Dalam Negeri, kontrak, Lisensi, ekspor, impor) sesuai Lampiran 6.
5. Hasil praregistrasi (jika dipersyaratkan).
6. Kuitansi/bukti pembayaran.
7. Dokumen lain-lain.
 - 7.1. Surat pernyataan terkait pemenuhan persyaratan Registrasi Variasi (misal: surat pernyataan bahwa prosedur pengujian Zat Aktif tidak berubah untuk Registrasi Variasi pengetatan batas spesifikasi Zat Aktif).
 - 7.2. Izin Edar dan semua surat persetujuan Registrasi Variasi yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan beserta lampirannya.
 - 7.3. Tabel sandingan perubahan yang diajukan, termasuk referensi perubahan.
 - 7.4. Justifikasi terhadap perubahan yang diajukan.

B. Dokumen Teknis Registrasi Variasi

Dokumen teknis diserahkan sesuai dengan Registrasi Variasi yang diajukan.

Khusus untuk vaksin, jenis perubahan, persyaratan dan kelengkapan dokumen mengacu pada pedoman WHO. Kategori perubahan pada pedoman WHO berbeda dengan kategori Registrasi di Indonesia, maka dilakukan penyesuaian kategori Registrasi sebagai berikut:

No	Kategori yang tercantum dalam pedoman WHO	Kategori Registrasi di Indonesia
1	<i>Major</i>	Registrasi Variasi Major
2	<i>Moderate</i>	Registrasi Variasi Minor
3	<i>Minor</i>	Registrasi Variasi Notifikasi

1. KATEGORI 4 : REGISTRASI VARIASI MAJOR

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
A. Perubahan Informasi Produk yang mempengaruhi aspek khasiat keamanan yang memerlukan data uji klinik			
1.	Perubahan indikasi dan/atau posologi; penambahan indikasi dan/atau posologi baru.		<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. <p>B. Dokumen nonklinik (jika perlu)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinjauan studi nonklinik. 2. Ringkasan dan matriks studi nonklinik. <p>C. Dokumen klinik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinjauan studi klinik. 2. Ringkasan studi klinik. 3. Matriks studi klinik untuk pengajuan perubahan atau penambahan indikasi dan/atau posologi. 4. Laporan studi klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik). 5. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR sampai periode terbaru. 6. Referensi lain.
2.	Perubahan Informasi Produk yang mempengaruhi aspek keamanan.		<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. <p>B. Dokumen nonklinik (jika perlu)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinjauan studi nonklinik atau dokumen justifikasi perubahan/penambahan informasi nonklinik. 2. Ringkasan dan matriks studi nonklinik (sesuai perubahan yang diajukan). <p>C. Dokumen klinik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinjauan studi klinik atau dokumen justifikasi perubahan/penambahan informasi klinik. 2. Daftar dokumen penunjang perubahan Informasi Produk yang diajukan. 3. Matriks studi klinik yang tersedia untuk pengajuan perubahan Informasi Produk. 4. Laporan studi klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik). 5. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR sampai periode terbaru (jika perlu). 6. Referensi lain (jika perlu).
B. Perubahan Informasi Produk yang mempengaruhi aspek keamanan yang tidak memerlukan data uji klinik			
1.	Perubahan Informasi Produk yang mempengaruhi aspek keamanan.	1. Khusus Obat Baru dan Produk Biologi.	<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. <p>B. Dokumen klinik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan. 2. Laporan keamanan pascapemasaran/PSUR (jika perlu).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			3. Referensi lain.
C. Perubahan terkait Zat Aktif dan/atau Formula yang mempengaruhi aspek khasiat-keamanan yang memerlukan data uji klinik			
1.	Perubahan terkait Zat Aktif dan/atau Formula yang memerlukan uji klinik.		<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. <p>B. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dokumen mutu Zat Aktif lengkap (jika perlu). 2. Dokumen mutu Obat lengkap. 3. Data karakterisasi yang menggambarkan bahwa konformasi dan imunogenisitas antigen sebanding dengan bentuk sediaan dan/atau Formula baru (khusus vaksin). 4. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas jangka panjang. <p>C. Dokumen klinik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinjauan studi klinik atau dokumen justifikasi perubahan/penambahan informasi klinik. 2. Daftar dokumen penunjang perubahan Informasi Produk yang diajukan. 3. Matriks studi klinik yang tersedia untuk pengajuan perubahan Informasi Produk. 4. Laporan studi klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik). 5. Laporan keamanan pascapemasaran/PSUR sampai periode terbaru (jika perlu). 6. Referensi lain (jika perlu).
2.	Penggantian <i>Master Cell Bank (MCB)/Master Seed Lot (MSL)</i> .	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk pembuatan <i>master cell/seed lot</i> baru yang berasal dari <i>original or preapproved master cell/seed lot</i> atau <i>working cell/seed lot</i> dengan cara subkloning. 3. Tidak terkait dengan perubahan apapun pada <i>host cell line</i>. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sumber, riwayat dan jumlah pasase dari <i>master cell/seed</i> baru dengan dokumentasi semua <i>raw material</i> yang berasal dari hewan atau manusia yang digunakan dalam keseluruhan riwayat kultur. 2. Hasil semua uji identitas, termasuk karakteristik sitogenetik yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi sel. 3. Informasi karakterisasi dan pengujian <i>MCB/ Working Cell Bank (WCB)</i> dan sel dari bagian akhir produksi atau bagian setelah produksi. 4. Hasil semua uji <i>adventitious agent</i> yang ada terhadap donor dan <i>master cell</i> baru. 5. Karakteristik pertumbuhan dan ekspresi bila substrat sel digunakan untuk memproduksi protein rekombinan. Termasuk evaluasi <i>copy number</i> dan stabilitas asam nukleat yang diintroduksi serta kuantitas dan kualitas <i>express protein</i> sampai pada tingkat pasase yang melebihi waktu siklus produksi yang diantisipasi. 6. Kualifikasi <i>cell bank</i> atau <i>seed lot</i> berdasarkan standar yang berlaku. 7. Stabilitas sel yang tervalidasi saat penyimpanan beku dan kondisi

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			<p>penyimpanan menggunakan <i>data cell recovery</i> atau <i>viability</i>.</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Untuk <i>viral master seed</i>, semua dokumen terkait semua manipulasi terhadap fenotipe virus misalnya atenuasi virulensi atau <i>genetic reassortment</i> atau rekombinan. Termasuk penetapan sekuen asam nukleat dan sumber bahan awal bersumber biologi. 9. Data uji sterilitas, mikoplasma, <i>adventitious virus</i> (jika perlu). 10. Komparabilitas Zat Aktif yang disetujui dan yang diajukan dalam hal karakterisasi fisikokimia, aktivitas biologi dan profil <i>impurity</i>. 11. Data analisis bets (dalam tabel) minimal tiga bets Zat Aktif yang berasal dari <i>cell/seed lot</i> baru dan lama. 12. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal tiga bets yang diproduksi menggunakan <i>cell/seed lot</i> baru sesuai pedoman stabilitas yang relevan; dan surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i> yang disetujui, bila perlu, dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan. 13. Komitmen untuk menyerahkan laporan studi stabilitas Obat sesuai perubahan yang diajukan. <p>B. Dokumen klinik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinjauan studi klinik atau dokumen justifikasi perubahan. 2. Daftar dokumen penunjang perubahan. 3. Matriks studi klinik yang tersedia untuk pengajuan perubahan. 4. Laporan studi klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik). 5. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR sampai periode terbaru (jika perlu). 6. Referensi lain (jika perlu).
3.	Perubahan kritis pada proses fermentasi (perubahan yang berpotensi memberikan dampak pada mutu Zat Aktif atau Produk Jadi).	Khusus produk rekombinan.	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagram alur (termasuk proses dan <i>in-process control (IPC)</i> dan deskripsi naratif proses produksi yang diajukan. 2. Informasi karakterisasi dan pengujian setelah produksi <i>cell bank</i> untuk produk rekombinan atau antigen untuk produk nonrekombinan, jika perubahan berdampak pada peningkatan hasil fermentasi atau subkulturasi. 3. Jika bersumber dari hewan disertai dengan informasi sumber hewan dan surat keterangan bebas <i>Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE)/ Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE)</i>. 4. Laporan validasi proses.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			5. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. 6. Studi nonklinik dan/atau klinik, jika data mutu tidak menunjukkan komparabilitas. 7. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 8. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 9. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang.
4.	Perubahan kritis pada proses pemurnian Zat Aktif yang berpotensi mempunyai dampak pada proses kapasitas <i>viral clearance</i> atau profil cemaran Zat Aktif.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Diagram alur (termasuk proses dan IPC) dan deskripsi naratif proses produksi yang diajukan. 2. Laporan validasi proses. 3. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. 4. Studi nonklinik dan/atau klinik, jika data mutu tidak menunjukkan komparabilitas. 5. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 6. Perbandingan hasil uji stabilitas jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 7. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang. 8. Informasi terkait risiko potensi kontaminasi dengan <i>adventitious agent</i> (contohnya, studi dampak pada <i>viral clearance</i> , risiko BSE/TSE).
D. Perubahan terkait mutu Zat Aktif			
1.	Perubahan WCB atau <i>Working Seed Lot (WSL)</i> baru.	1. <i>Cell bank</i> atau <i>seed lot</i> baru diperoleh dari MCB/MSL yang telah disetujui sebelumnya. 2. <i>Cell bank</i> baru berada pada tingkat pasase yang telah disetujui sebelumnya.	A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label 1. Revisi informasi terkait mutu dan kontrol bahan baku kritikal (contohnya <i>specific pathogen-free egg and chickens</i>) yang digunakan pada generasi baru WCB yang diajukan. B. Dokumen mutu terkini 1. Kualifikasi <i>cell bank</i> atau <i>seed lot</i> . 2. Informasi karakterisasi dan pengujian WCB dan sel yang dihasilkan setelah proses produksi. 3. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. 4. Studi nonklinik dan/atau klinik,

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			<p>jika data mutu tidak menunjukkan komparabilitas.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Hasil uji kontrol kualitas berupa data kuantitatif dalam format tabel untuk <i>cell bank</i> baru yang diajukan. 6. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 7. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 8. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang.
2.	Perubahan dan/atau penambahan produsen Zat Aktif atau fasilitas produksi untuk <i>bulk</i> Zat Aktif atau produk antara Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus untuk Obat Baru dan Obat yang memerlukan uji bioekivalensi (uji BE). 2. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 3. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 4. Uji stabilitas Obat sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets Zat Aktif skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Drug Master File (DMF)</i> dari produsen Zat Aktif untuk Zat Aktif yang belum pernah digunakan untuk produksi Obat yang disetujui di Indonesia. 2. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif dari produsen lama dan baru (khusus Produk Biologi bets analisis dari minimal tiga bets Zat Aktif berurutan skala pilot/produksi). 3. Laporan stabilitas Zat Aktif (jika perlu). 4. Perbandingan data analisis bets Obat dari dua bets Obat (skala pilot/produksi) dari produsen Zat Aktif baru dan lama (khusus Produk Biologi bets analisis dari minimal tiga bets berurutan skala pilot/produksi). 5. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 6. Data uji ekivalensi (<i>in vitro/in vivo</i>) (jika perlu).
3.	Perubahan dan/atau penambahan fasilitas produksi Zat Aktif atau produk antara Zat Aktif.	1. Khusus Produk Biologi.	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Laporan hasil validasi proses pembuatan Zat Aktif. 2. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. 3. Studi nonklinik dan/atau klinik, jika data mutu tidak menunjukkan komparabilitas. 4. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
4.	Perubahan proses pembuatan Zat Aktif atau bahan awal/produk antara Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk Zat Aktif Produk Biologi. 2. Tidak termasuk Zat Aktif yang dipersyaratkan uji BE (misal : <i>pellet sustained release</i>). 3. Tidak menggunakan bahan baku yang bersumber manusia/hewan dimana memerlukan data keamanan viral. 4. Uji stabilitas Zat Aktif sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian sintesis Zat Aktif. 2. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif (dua skala pilot/produksi) dari proses pembuatan lama dan baru. 3. Laporan stabilitas Zat Aktif dengan proses pembuatan baru. 4. Perbandingan data analisis bets dari dua bets Obat (skala pilot/produksi) antara Zat Aktif dengan proses pembuatan lama dan baru.
5.	Introduksi tahap <i>reprocessing</i> Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kebutuhan <i>reprocessing</i> tidak disebabkan penyimpangan berulang dari proses yang sudah tervalidasi dan akar masalah penyebab <i>reprocessing</i> teridentifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 2. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan dalam kondisi jangka panjang (minimum tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 3. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang. 4. Data yang menggambarkan akar masalah penyebab <i>reprocessing</i>, termasuk data validasi untuk membantu mencegah <i>reprocessing</i> memberi dampak kepada Zat Aktif.
6.	Perubahan dan/ atau penambahan produsen/sumber bahan baku biologis.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sertifikat BSE/TSE (bila menggunakan bahan yang berisiko BSE/TSE) atau informasi dan bukti bahwa material tidak berpotensi menimbulkan risiko BSE/TSE. 2. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 3. Informasi penilaian risiko terkait potensial kontaminasi dengan <i>adventitious agent</i>. 4. Informasi yang menggambarkan perbandingan bahan baku/pereaksi dari kedua sumber.
7.	Perubahan skala produksi pada tahap fermentasi, propagasi virus atau seluler.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Tidak terdapat perubahan pada spesifikasi Zat Aktif diluar kadar yang telah ditentukan. 3. Tidak terdapat perubahan pada profil cemaran Zat Aktif diluar kadar yang telah ditentukan. 4. Perubahan tidak terjadi akibat kejadian berulang selama pembuatan atau 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagram alir (termasuk proses dan IPC) dan deskripsi naratif proses produksi yang diajukan. 2. Informasi karakteristikasi dan pengujian setelah produksi <i>cell bank</i> untuk produk rekombinan atau antigen untuk produk nonrekombinan, jika perubahan berdampak pada peningkatan <i>population doublings</i> atau subkultivasi.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>disebabkan masalah stabilitas.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Perubahan tidak mempunyai dampak pada proses pemurnian. 6. Perubahan tidak berdampak pada mutu, keamanan atau efikasi Produk Jadi. 7. Tidak terdapat perubahan dalam proporsionalitas bahan baku (dimana perubahan skala ini linear). 8. Perubahan skala menggunakan bioreaktor yang sama. 	<ol style="list-style-type: none"> 3. Laporan studi validasi proses. 4. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. 5. Jika data mutu tidak memadai untuk menggambarkan komparabilitas maka harus diserahkan studi nonklinik dan/atau klinik. 6. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan.
8.	Perubahan skala proses produksi pada tahap pemurnian.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Tidak ada perubahan pada prinsip prosedur sterilisasi antigen. 3. Tidak terdapat perubahan pada spesifikasi antigen diluar kadar yang telah ditentukan. 4. Perubahan tidak harus terjadi dengan kejadian berulang selama pembuatan atau disebabkan pengamatan stabilitas. 5. Perubahan dalam skala linear dengan proporsionalitas parameter produksi dan material. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagram alir (termasuk proses dan IPC) dan deskripsi naratif proses produksi yang diajukan. 2. Laporan studi validasi proses. 3. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. 4. Studi nonklinik dan/atau klinik, jika data mutu tidak menunjukkan komparabilitas. 5. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 6. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 7. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang.
9.	Pelebaran batas <i>in-process</i> pembuatan Zat Aktif yang disetujui.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/justifikasi perubahan yang diajukan. 2. Informasi IPC pada tahapan kritis dan produk antara Zat Aktif. 3. Salinan atau ringkasan prosedur analisis, jika prosedur analisis baru digunakan. 4. Laporan studi validasi, jika prosedur analisis baru digunakan. 5. Perbandingan IPC atau spesifikasi sebelum dan sesudah perubahan. 6. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 7. Justifikasi batas dan uji <i>in-process</i> baru. 8. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 9. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			10. Sandingan perubahan spesifikasi Zat Aktif (jika perlu).
10.	Penghapusan uji <i>in-process</i> yang dapat menimbulkan efek signifikan pada kualitas Zat Aktif secara keseluruhan.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/justifikasi perubahan yang diajukan. 2. Informasi IPC pada tahapan kritis dan produk antara Zat Aktif. 3. Perbandingan IPC atau spesifikasi sebelum dan sesudah perubahan. 4. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan.
11.	Penambahan atau penggantian uji <i>in-process</i> akibat isu keamanan atau mutu.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/justifikasi perubahan yang diajukan. 2. Informasi IPC pada tahapan kritis dan produk antara Zat Aktif. 3. Salinan atau ringkasan prosedur analisis, jika prosedur analisis baru digunakan. 4. Laporan studi validasi, jika prosedur analisis baru digunakan. 5. Perbandingan IPC atau spesifikasi sebelum dan sesudah perubahan. 6. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 7. Sandingan perubahan spesifikasi Zat Aktif (jika perlu).
12.	Perubahan spesies hewan/ <i>strain</i> untuk uji pelulusan Zat Aktif (contohnya, spesies/ <i>strain</i> baru, hewan dari umur berbeda, produsen baru dimana <i>genotype</i> hewan tersebut tidak dapat dikonfirmasi).	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Data yang menggambarkan bahwa perubahan yang diajukan pada hewan/ <i>strain</i> yang diajukan memberikan hasil yang <i>comparable</i> dengan data yang telah disetujui. 2. Sertifikat kelayakan hewan untuk digunakan dalam uji.
13.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif non-Farmakope.	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Uji stabilitas Zat Aktif sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif yang baru. 2. Metode analisis Zat Aktif. 3. Laporan validasi metode analisis Zat Aktif. 4. Data analisis bets Zat Aktif untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru (dua skala pilot/produksi). 5. Laporan stabilitas Zat Aktif dan komitmen stabilitas Zat Aktif jika laporan stabilitas Zat Aktif belum lengkap.
14.	Pelebaran batas spesifikasi <i>starting material/intermediate</i> , yang memiliki efek signifikan pada keseluruhan kualitas dari Zat Aktif dan/atau Obat.	1. Perubahan bukan konsekuensi dari komitmen penilaian sebelumnya untuk mengkaji batas spesifikasi. 2. Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak diharapkan selama proses pembuatan Zat Aktif (misal cemar baru; perubahan	A. Dokumen mutu 1. Perbandingan spesifikasi antara yang sudah disetujui dan yang diajukan. 2. Rincian metoda analisis dan data validasi metoda analisis yang baru, jika diperlukan. 3. Analisis bets dari dua bets produksi Zat Aktif (untuk Produk Biologi: tiga

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		batas cemaran total). 3. Prosedur uji sama, atau berubah minor. 4. Metode uji bukan metode <i>biological/immunological immunochemical</i> atau metode yang menggunakan <i>biological reagent</i> untuk Zat Aktif biologi (tidak termasuk metode standar mikrobiologi Farmakope). 5. Setiap bahan, perubahan bukan pada <i>genotoxic impurity</i> . Jika pada Zat Aktif akhir, <i>residual solvent</i> harus sesuai dengan batas <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)/International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH)</i> , kontrol <i>impurity</i> baru harus sesuai dengan Farmakope.	bets produksi, kecuali ditentukan lain) untuk semua parameter spesifikasi. 4. Perbandingan profil disolusi Obat minimum satu bets skala pilot yang mengandung Zat Aktif dengan spesifikasi yang sudah disetujui dan yang diajukan (jika perlu). 5. Justifikasi untuk parameter dan batas spesifikasi yang baru.
15.	Penghapusan parameter uji pelulusan Zat Aktif.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif yang diajukan. 2. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/justifikasi perubahan yang diajukan. 3. Bukti konsistensi kualitas dan proses produksi dipertahankan.
16.	Pelebaran kriteria penerimaan spesifikasi pelulusan Zat Aktif.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/justifikasi perubahan yang diajukan. 2. Spesifikasi Zat Aktif yang diajukan. 3. Bukti konsistensi mutu dan proses produksi dipertahankan.
17.	Perubahan spesifikasi <i>shelf life</i> Zat Aktif.	1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk perubahan apapun terhadap spesifikasi <i>shelf life</i> Zat Aktif. 3. Spesifikasi Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/justifikasi perubahan yang diajukan. 2. Perbandingan spesifikasi pelulusan dan/atau <i>shelf life</i> , antara yang sudah disetujui dan yang diajukan dengan perubahan yang diberi tanda. 3. Stabilitas Zat Aktif minimal tiga bets skala produksi dengan spesifikasi yang diajukan dan komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i> yang disetujui.
18.	Perubahan Eksipien pada Zat Aktif Produk Biologi.	1. Untuk setiap perubahan kualitatif atau kuantitatif Eksipien pada Zat Aktif. 2. Perubahan Eksipien tidak mempengaruhi metode uji spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat. 3. Formula bets dan spesifikasi Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi perubahan, diberikan berupa pengembangan farmasetik yang sesuai (termasuk aspek stabilitas dan pengawetan dengan antimikroba bila sesuai). 2. Uraian dan <i>flowchart</i> proses pembuatan Zat Aktif. 3. Spesifikasi Eksipien lama dan baru. 4. CoA Eksipien baru. 5. Sandingan spesifikasi Zat Aktif

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			<p>lama dan baru.</p> <p>6. Informasi yang menunjukkan komparabilitas Eksipien antara yang disetujui dan yang diajukan dalam hal karakterisasi fisiko-kimia dan profil <i>impurity</i>.</p> <p>7. Stabilitas Zat Aktif dengan Eksipien baru.</p> <p>8. Untuk Eksipien yang berisiko TSE, bila perlu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Certificate of Suitability</i> untuk Eksipien. - Bukti terdokumentasi yang menunjukkan bahwa risiko TSE Eksipien telah dievaluasi. <p>9. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat.</p> <p>10. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) minimal tiga bets Obat yang diproduksi menggunakan Zat Aktif dengan Eksipien yang baru dan yang diajukan.</p> <p>11. Hasil studi stabilitas minimal tiga bets Obat yang diproduksi menggunakan Zat Aktif dengan Eksipien yang baru sesuai pedoman stabilitas yang relevan dan surat pernyataan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i> (jika perlu) dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.</p>
19.	Perubahan prosedur pengujian pada kontrol proses, pelulusan dan stabilitas Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk setiap perubahan prosedur pengujian untuk pelulusan atau uji stabilitas Zat Aktif. 3. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian metode uji yang diajukan. 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan. 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan.
20.	Perubahan sistem kemasan Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk setiap perubahan, termasuk tipe kemasan, komposisi kualitatif dan kuantitatif, bentuk dan dimensi sistem kemasan yang bersentuhan langsung dengan Zat Aktif. 3. Untuk setiap perubahan yang tidak termasuk kategori Variasi Minor. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi bahan konstruksi dan fitur desain sistem kemasan yang diajukan. 2. Laporan studi kompatibilitas, <i>leaching materials</i>, <i>leak test</i>, dan lain-lain untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Laporan validasi proses produksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan (bila perlu). 4. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Zat Aktif. 5. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal tiga bets Zat Aktif yang diproduksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan sesuai dengan studi stabilitas yang relevan dan surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i>, jika perlu, dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta oleh

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			Badan Pengawas Obat dan Makanan.
21.	Penambahan/ <i>update</i> /perubahan pada <i>Plasma Master File (PMF)</i> .	<ol style="list-style-type: none"> 1. Variasi dilakukan terhadap produk darah yang telah terdaftar. 2. Perubahan memiliki pengaruh potensial pada mutu dan keamanan produk. 	<p>A. Dokumen administratif</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sertifikat CPOB fasilitas pengumpulan dan pemrosesan plasma dan/atau surat pernyataan pemenuhan aspek CPOB dari fasilitas pengumpulan dan pemrosesan plasma dalam kasus <i>update</i>/perubahan sumber plasma. <p>B. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Zat Aktif. 2. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat. 3. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) minimal tiga bets yang diproduksi menggunakan sumber plasma yang disetujui dan sumber plasma baru. 4. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal tiga bets yang diproduksi menggunakan sumber PMF baru dan/atau sumber plasma baru, sesuai pedoman stabilitas yang relevan. 5. Laporan <i>Adventitious Agents Safety Evaluation</i>, jika perlu. 6. <i>Expert statement</i> yang menyebutkan garis besar perubahan yang dilakukan terhadap PMF baru atau dokumen yang berisi evaluasi terhadap pengaruh potensial perubahan PMF terhadap Obat, termasuk penilaian risiko spesifik. 7. Untuk PMF baru/berubah, harus disertai: <ol style="list-style-type: none"> a. PMF baru/versi baru; b. Spesifikasi plasma dan data analisis bets <i>plasma pool</i>; c. Surat resertifikasi tahunan EMA, dan bila ada laporan hasil <i>assessment</i> resertifikasi; d. <i>Letter of Access</i> yang dikeluarkan oleh <i>PMF holder</i> ke pemilik produk; dan e. Informasi pada Bagian S.2.3 yang mencakup: <ul style="list-style-type: none"> • Sumber dan pengumpulan plasma. • Karakteristik donasi. • Data epidemiologi mengenai <i>blood transmissible infections</i>. • Kriteria seleksi/eksklusi. • Mutu dan keamanan plasma. • Kondisi penyimpanan dan transpor plasma. • Spesifikasi plasma dan data analisis bets <i>plasma pool</i>.
E. Perubahan terkait mutu Obat			
1.	Peningkatan ukuran bets Obat lebih dari sepuluh kali.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Formula dan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 3. Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Formula bets. 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Hasil validasi proses pembuatan Obat.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		4. Perubahan tidak mempengaruhi reproduktibilitas dan/atau konsistensi Obat. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	5. Spesifikasi Obat. 6. Hasil analisis bets Obat. 7. Perbandingan data analisis bets antara bets produksi sebelumnya (tiga bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala pilot atau skala produksi). 8. Komitmen menyerahkan bets analisis skala produksi yang baru (jika yang diserahkan bets analisis skala pilot). 9. Laporan stabilitas Obat dari skala pilot atau skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
2.	Peningkatan ukuran bets Obat hingga sepuluh kali, untuk produk steril.	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Formula dan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 3. Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui. 4. Perubahan tidak mempengaruhi reproduktibilitas dan/atau konsistensi Obat. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Formula bets. 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Hasil validasi proses pembuatan Obat dan hasil validasi proses sterilisasi. 5. Spesifikasi Obat. 6. Hasil analisis bets Obat. 7. Perbandingan data analisis bets dari minimal dua bets Obat skala produksi yang lama dan baru. 8. Laporan stabilitas Obat dari skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
3.	Penurunan ukuran bets Obat hingga sepuluh kali, untuk produk steril.	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Formula dan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 3. Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui. 4. Perubahan tidak mempengaruhi reproduktibilitas dan/atau konsistensi Obat. 5. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas. 6. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Formula bets. 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 5. Spesifikasi Obat. 6. Hasil analisis bets Obat. 7. Perbandingan data analisis bets dari minimal dua bets Obat skala produksi yang lama dan baru. 8. Laporan stabilitas Obat dari skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
4.	<i>Scale up</i> proses produksi pada tahap formulasi/pengisian.	1. Khusus Produk Biologi. 2. Skala yang diajukan menggunakan peralatan yang sejenis/ <i>comparable</i> dengan yang sudah disetujui. Catatan: perubahan ukuran peralatan dianggap tidak sejenis/ <i>comparable</i> .	A. Dokumen mutu 1. Uraian proses produksi, jika berbeda dari proses yang disetujui dan informasi IPC tahap kritis dan pada produk antara Produk Jadi yang diajukan. 2. Informasi pengujian IPC, sesuai yang diajukan. 3. Laporan studi validasi proses

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<ol style="list-style-type: none"> 3. Perubahan lain terkait proses produksi dan/atau pada IPC hanya yang disebabkan oleh perubahan ukuran bets (contohnya, formulasi, uji dan <i>Standard Operating Procedure (SOP)</i> sama). 4. Perubahan tidak boleh disebabkan kejadian berulang selama produksi atau masalah stabilitas. 5. Tidak terdapat perubahan pada prinsip prosedur sterilisasi Produk Jadi. 	<p>(contohnya, <i>media fill</i>), sesuai yang diajukan.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Sandingan hasil uji pelulusan untuk setidaknya tiga bets berurutan Obat skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas jangka panjang untuk mendukung <i>shelf life/holdtime</i> lengkap dalam kondisi penyimpanan normal dan melaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan kegagalan apa saja yang terjadi selama studi stabilitas jangka panjang. 7. Informasi <i>leachables</i> dan <i>extractables</i>, sesuai yang diajukan.
5.	Perubahan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul sediaan <i>gastroresistant</i> , modifikasinya atau sediaan lepas lambat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Formula Obat (kualitatif) tidak berubah. 2. Komposisi penyalut dan cangkang kapsul tidak berubah. 3. Profil disolusi Obat tidak berubah untuk bentuk sediaan padat (bila diperlukan). 4. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah kecuali berat penyalut. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Formula bets. 2. Hasil analisis bets Obat. 3. Perbandingan data analisis bets Obat dari minimal dua bets Obat (skala pilot/produksi) dari penyalut tablet atau cangkang kapsul yang lama dan baru. 4. Hasil analisis bets Obat. 5. Laporan stabilitas Obat dua bets skala pilot dengan Formula baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 6. Data uji ekivalensi (<i>in vitro/in vivo</i>) (jika perlu). 7. Justifikasi tidak melakukan uji BE baru.
6.	Perubahan kuantitatif dan/atau kualitatif Eksipien.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Tidak untuk perubahan yang memerlukan data uji klinik (khasiat dan keamanan). 3. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pengembangan farmasetika. 2. Formula bets. 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 5. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien. 6. Spesifikasi Obat. 7. Prosedur analisis Obat. 8. Laporan hasil validasi metode analisis Obat. 9. Hasil analisis bets Obat. 10. Perbandingan data analisis bets Obat dari minimal dua bets (skala pilot/produksi) dari Formula lama dan baru. 11. Hasil uji keseragaman kadar (untuk <i>scoring</i> atau <i>breakline</i>). 12. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 13. Data uji ekivalensi (<i>in vitro/in vivo</i>)

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			(jika perlu). 14. Justifikasi tidak melakukan uji BE.
7.	Perubahan Eksipien Produk Biologi.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Untuk setiap perubahan kualitatif atau kuantitatif formulasi Eksipien pada Obat. 2. Perubahan Eksipien tidak mempengaruhi metode uji spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sandingan Formula bets dan per unit dosis Obat yang disetujui dan diajukan. 2. Justifikasi perubahan harus diberikan berupa pengembangan farmasetik yang sesuai (termasuk aspek stabilitas dan pengawetan dengan antimikroba bila sesuai). 3. Informasi yang menunjukkan komparabilitas Eksipien antara yang disetujui dan yang diajukan dalam hal karakterisasi fisiko-kimia dan profil <i>impurity</i>. 4. Untuk Eksipien yang berisiko TSE, bila perlu: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Certificate of Suitability</i> untuk Eksipien. - Bukti terdokumentasi yang menunjukkan bahwa risiko TSE Eksipien telah dievaluasi. 5. Sandingan spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat yang disetujui dan yang diajukan. 6. Perbandingan data analisis bets (dalam bentuk tabel) minimal tiga bets Obat yang diproduksi sesuai formulasi yang disetujui dan yang diajukan. 7. Hasil studi stabilitas minimal tiga bets Obat yang diproduksi dengan Formula yang diajukan sesuai pedoman stabilitas yang relevan dan surat pernyataan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i>, jika perlu, dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.
8.	Perubahan proses produksi Obat yang dapat mempengaruhi stabilitas.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Tidak mempengaruhi efikasi keamanan produk. 3. Validasi proses/konsistensi produksi sudah dilakukan. 4. Formula dan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pengembangan farmasetika. 2. Proses pembuatan dan kontrol proses. 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 5. Hasil analisis bets Obat. 6. Perbandingan data analisis bets antara proses produksi sebelumnya (tiga bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala produksi atau satu bets Obat skala produksi dan dua bets Obat skala pilot). 7. Laporan stabilitas Obat dari dua bets Obat skala pilot dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap dan komitmen stabilitas Obat satu bets skala produksi.
9.	Perubahan proses pembuatan Obat di produsen Obat yang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk perubahan apapun dalam proses pembuatan 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Laporan dan ringkasan studi validasi proses pembuatan yang

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
	sama.	<p>dan/atau perubahan skala produksi pada setiap tahap proses pembuatan Obat.</p> <p>3. Untuk perubahan apapun yang tidak terdapat dalam Variasi Minor.</p>	<p>diajukan.</p> <p>2. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat.</p> <p>3. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) menggunakan minimal tiga bets Obat yang diproduksi menggunakan proses yang disetujui dan yang diajukan.</p> <p>4. Laporan studi stabilitas minimal tiga bets Obat yang diproduksi menggunakan proses yang diajukan sesuai pedoman stabilitas yang relevan dan surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i>, jika perlu, dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.</p> <p>5. Surat berisi pernyataan bahwa:</p> <ol style="list-style-type: none"> Tidak ada perubahan dalam hal profil <i>impurity</i> kualitatif dan kuantitatif atau sifat fisikokimia; Perubahan tidak memberikan perubahan negatif pada reproduibilitas proses; Perubahan yang dilakukan bukan akibat dari kejadian yang tidak diharapkan ketika produksi atau karena masalah stabilitas; Spesifikasi Obat tidak berubah.
10.	Perubahan atau penambahan tempat sebagian atau keseluruhan tahapan produksi Obat.	<ol style="list-style-type: none"> Hasil evaluasi SMF/ inspeksi (bila diperlukan) memenuhi syarat. Hasil inspeksi CPOB dua tahun terakhir memuaskan. Tidak ada perubahan Formula, sumber bahan baku Zat Aktif dan Eksipien, proses produksi, spesifikasi Obat, dan spesifikasi bahan kemasan. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. (Untuk Produk Biologi: Laporan validasi proses minimal tiga bets skala produksi). Transfer metode analisis dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi (Untuk Produk Biologi: 	<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> Informasi Produk (jika perlu). Label pada kemasan (jika perlu). <p>B. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> Proses pembuatan dan kontrol proses. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat pada tempat baru. Laporan hasil validasi/verifikasi metode analisis yang merupakan transfer metode dari tempat lama ke tempat baru. Hasil analisis bets Obat. Perbandingan data analisis bets antara tempat produksi sebelumnya (tiga bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala produksi atau satu bets Obat skala produksi dan dua bets Obat skala pilot). Perbandingan data profil disolusi antara Obat dari tempat produksi lama dan baru (jika perlu). Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. (Untuk Produk Biologi: laporan studi stabilitas Obat yang diproduksi di tempat baru minimal tiga bets skala produksi). Data uji ekivalensi (<i>in vitro/in vivo</i>)

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		laporan studi stabilitas Obat di tempat baru minimal tiga bets skala produksi).	(jika perlu).
11.	Perubahan tempat pengemasan primer Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak untuk produk steril. 2. Hasil inspeksi CPOB dua tahun terakhir memuaskan. 3. Tidak ada perubahan Formula, sumber bahan baku Zat Aktif dan Eksipien, proses produksi, spesifikasi Obat, dan spesifikasi bahan kemasan. 4. Validasi proses pengemasan primer Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk (jika perlu). 2. Label pada kemasan (jika perlu). <p>B. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir dan informasi lokasi tiap tahap produksi sampai pengemasan akhir. 2. Laporan hasil validasi proses pengemasan primer di tempat baru. 3. Hasil analisis bets Obat. 4. Perbandingan data analisis bets antara tempat produksi sebelumnya (tiga bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala produksi atau satu bets Obat skala produksi dan dua bets Obat skala pilot). 5. Studi <i>bulk holding time</i> (jika perlu). 6. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
12.	Perubahan spesifikasi Obat non-Farmakope.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metode analisis Obat tidak berubah. 2. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Obat yang baru. 2. Data analisis bets Obat untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru (dua skala pilot/produksi). 3. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
13.	Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer (untuk sediaan steril).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan primer. 2. Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, keamanan, atau stabilitas Obat. 3. Khusus untuk Obat dengan metode sterilisasi akhir: Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. 4. Untuk perubahan "<i>head space</i>" atau perubahan "<i>surface/ volume ratio</i>": <ul style="list-style-type: none"> • Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau 	<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Contoh kemasan primer dalam bentuk foto atau gambar sesuai aslinya (<i>mock up/ dummy</i>). <p>B. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat untuk Obat dengan proses sterilisasi akhir. 3. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	
14.	Perubahan spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat.	1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk perubahan apapun terhadap spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi perubahan disertai data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung perubahan yang diajukan. 2. Perbandingan spesifikasi pelulusan dan/atau <i>shelf life</i> Obat, antara yang sudah disetujui dan yang diajukan dengan perubahan yang diberi tanda. 3. Analisis bets Obat untuk semua uji dalam spesifikasi yang diajukan (minimal tiga bets). 4. Untuk setiap perubahan pada <i>stability-indicating parameter</i> dalam spesifikasi: <ul style="list-style-type: none"> - Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal tiga bets Obat yang diuji sesuai spesifikasi yang diajukan sesuai pedoman stabilitas yang relevan; dan - Surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i> yang disetujui, bila perlu, dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) dan bila diperlukan.
15.	Perubahan spesifikasi pada kontrol proses dalam proses pembuatan Obat.	1. Untuk perubahan apapun terhadap spesifikasi pada kontrol proses dalam proses pembuatan Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi perubahan disertai data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung perubahan yang diajukan. 2. Perbandingan spesifikasi pada kontrol proses antara yang sudah disetujui dan yang diajukan dengan perubahan yang diberi tanda. 3. Analisis bets untuk semua uji dalam kontrol proses yang diajukan minimal tiga bets.
16.	Pelebaran batas <i>in-process</i> yang disetujui dalam proses pembuatan Obat.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Informasi kontrol proses produksi tahap kritis dan pada produk antara antigen yang diajukan. 2. Perbaruan spesifikasi Produk Jadi jika berubah. 3. Salinan atau ringkasan prosedur analisis, jika prosedur analisis baru digunakan. 4. Laporan studi validasi, jika prosedur analisis digunakan. 5. Tabel sandingan atau deskripsi, sesuai perubahan, antara yang disetujui dan diajukan. 6. Perbandingan data analisis bets setidaknya tiga bets berurutan Obat skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 7. Justifikasi untuk uji dan batas <i>in-process</i> baru. 8. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain).
17.	Perubahan prosedur pengujian Eksipien pada Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk setiap perubahan prosedur pengujian Eksipien pada Zat Aktif. 3. Spesifikasi Zat Aktif dan Obat tidak berubah. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian metode uji yang diajukan. 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan. 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan. 4. Spesifikasi Eksipien.
18.	Perubahan pada produksi Eksipien biologi (tidak termasuk <i>adjuvant</i> biologi).	1. Khusus Produk Biologi.	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi rinci sumber Eksipien (contohnya, spesies hewan, negara asal) dan tahap yang dilakukan selama proses untuk meminimalkan risiko paparan TSE. 2. Perbandingan sifat fisikokimia dan profil cemaran Eksipien yang diajukan dan yang disetujui. 3. Informasi proses produksi dan pengawasan tahap kritis pada proses produksi dan pada produk antara Eksipien yang diajukan. 4. Perbandingan data analisis bets setidaknya tiga bets berurutan Eksipien skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Obat jangka panjang. 7. Informasi penilaian risiko mengenai potensi kontaminasi dengan <i>adventitious agent</i> (contohnya, dampak pada studi <i>viral clearance</i> atau risiko BSE/TSE) termasuk dokumentasi keamanan virus yang dibutuhkan.
19.	Perubahan produsen Eksipien bersumber plasma.	1. Khusus Produk Biologi.	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Perbandingan sifat fisikokimia dan profil cemaran Eksipien yang diajukan dan yang disetujui. 2. Informasi proses produksi dan pengawasan tahap kritis pada proses produksi dan pada produk antara Eksipien yang diajukan. 3. Perbandingan data analisis bets setidaknya tiga bets berurutan Eksipien skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 4. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 5. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Obat jangka panjang. 6. Informasi penilaian risiko mengenai potensi kontaminasi dengan <i>adventitious agent</i>. 7. Data lengkap produksi dan

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			keamanan klinik untuk mendukung penggunaan Eksipien turunan plasma manusia yang diajukan.
20.	Perubahan prosedur pengujian pada kontrol proses dalam proses pembuatan Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk setiap perubahan prosedur pengujian untuk pelulusan atau uji stabilitas Obat. 3. Spesifikasi Zat Aktif dan Obat tidak berubah. 	A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian metode uji yang diajukan. 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan. 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan.
21.	Perubahan prosedur pengujian Obat untuk pelulusan/studi stabilitas.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk setiap perubahan prosedur pengujian untuk pelulusan atau uji stabilitas Obat. 3. Spesifikasi Zat Aktif dan Obat tidak berubah. 	A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat. 2. Uraian metode uji yang diajukan. 3. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan. 4. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan.
22.	Perubahan sistem kemasan Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi dan sediaan steril. 2. Untuk setiap perubahan, termasuk tipe kemasan, komposisi kualitatif dan kuantitatif, bentuk dan dimensi sistem kemasan yang bersentuhan langsung dengan Obat. 3. Untuk setiap perubahan yang tidak termasuk kategori Variasi Minor. 	A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi bahan konstruksi dan fitur desain sistem kemasan yang diajukan. 2. Laporan studi kompatibilitas, <i>leaching materials</i>, <i>leak test</i>, dan lain-lain untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Laporan validasi proses produksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan (bila perlu). 4. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga betas skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Obat jangka panjang.
23.	Perubahan sistem kemasan pelarut.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk setiap perubahan, termasuk tipe kemasan, komposisi kualitatif dan kuantitatif, bentuk dan dimensi sistem kemasan yang bersentuhan langsung dengan pelarut yang digunakan untuk rekonstitusi. 3. Untuk setiap perubahan yang tidak termasuk kategori Variasi Minor. 	A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi bahan konstruksi dan fitur desain sistem kemasan yang diajukan. 2. Laporan studi kompatibilitas, <i>leaching materials</i>, <i>leak test</i>, dan lain-lain untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Laporan validasi proses produksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan (jika perlu). 4. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> pelarut. 5. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal tiga betas pelarut yang diproduksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan sesuai dengan studi stabilitas yang relevan.
24.	Perubahan ukuran kemasan/besar volume dan/atau perubahan bentuk atau dimensi kemasan sediaan steril padat dan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obat dengan kemasan baru konsisten dengan posologi dan lamanya pengobatan. 2. Spesifikasi Obat tidak berubah. 3. Spesifikasi bahan kemasan tidak berubah. 	A. Informasi Produk dan Label <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan primer dan sekunder. B. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi yang menyatakan bahwa

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
	cairan.	4. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	besar volume sediaan yang diajukan konsisten dengan regimen dosis yang telah disetujui. 2. Laporan validasi proses, sterilisasi, dan sistem kemasan (jika perlu). 3. Sertifikat analisis bets (minimal dua bets Obat). 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika data stabilitas Obat belum lengkap.

2. KATEGORI 5 : REGISTRASI VARIASI MINOR

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
A. Perubahan terkait Informasi Produk dan/atau Label			
1.	Perubahan Informasi Produk.	1. Khusus Obat Generik. 2. Informasi Produk (klm yang diajukan) harus sesuai dengan yang sudah disetujui di Indonesia.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan (jika perlu). 3. Dokumen penunjang perubahan Informasi Produk yang diajukan.
2.	Perubahan nama Pendaftar/Industri Farmasi/pemberi lisensi/industri farmasi sebagai sumber impor Obat.	1. Pemilik Izin Edar tidak berubah. 2. Lokasi Pendaftar/Industri Farmasi/pemberi lisensi Obat tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Surat keterangan berubah nama. 2. Informasi Produk. 3. Label kemasan.
3.	Perubahan nama dagang Obat.	1. Nama Obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku. 2. Informasi Produk, Label dan desain kemasan tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan primer dan sekunder.
4.	Penambahan besar kemasan.	1. Klm Informasi Produk tidak berubah. 2. Spesifikasi kemasan tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan sekunder.
5.	Penambahan Informasi Produk dalam bahasa Inggris/Indonesia.	1. Informasi Produk sesuai dengan yang disetujui terakhir.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan (jika perlu).
6.	Pengetatan klm yang berkaitan dengan keamanan.		A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. B. Dokumen klinik 1. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan. 2. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR (jika perlu). 3. Referensi lain.
B. Perubahan terkait mutu Zat Aktif			
1.	Perubahan atau penambahan fasilitas produksi untuk <i>bulk</i> Zat Aktif atau produk antara Zat Aktif.	1. Fasilitas produksi yang diajukan merupakan lokasi produksi antigen yang telah disetujui. 2. Perubahan apapun pada proses produksi dan/atau kontrol dianggap sebagai kategori Variasi Minor atau Variasi Notifikasi. 3. Fasilitas di tempat yang baru berada dalam pengawasan pemastian mutu/kontrol kualitas yang sama. 4. Perubahan yang diajukan tidak melibatkan persyaratan <i>containment</i> tambahan.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi bahwa perubahan yang diajukan masuk kategori Variasi Minor. 2. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait: - sifat fisikokimia, - aktivitas biologi, - kemurnian, - cemaran, dan - kontaminan, sesuai perubahan yang diajukan. 3. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga betas berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 4. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif, minimal tiga betas skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan dalam kondisi jangka panjang (minimum tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 5. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas jangka panjang untuk mendukung <i>shelf life/hold time</i>

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			<p>lengkap dalam kondisi penyimpanan normal dan melaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan kegagalan apa saja yang terjadi selama studi stabilitas jangka panjang.</p>
2.	Perubahan minor pada proses pembuatan Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk Zat Aktif biologi. 2. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i>/fisika kimia. 3. Rute sintesis tetap sama (misal: senyawa antara tidak berubah). 4. Spesifikasi dan stabilitas Zat Aktif atau produk antara tidak berubah. 5. Proses pembuatan Zat Aktif tidak menggunakan bahan baku yang bersumber manusia/hewan dimana memerlukan keamanan viral. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Karakterisasi Zat Aktif. 2. Uraian sintesis Zat Aktif. 3. Hasil analisis Zat Aktif. 4. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif minimal dua bets (skala pilot/produksi) yang diproduksi menurut proses pembuatan Zat Aktif lama dan baru. 5. Untuk Zat Aktif steril, laporan hasil validasi proses produksi (jika perlu).
3.	Perubahan minor pada proses pembuatan Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Berlaku untuk setiap perubahan minor dalam prosedur dan/atau skala produksi pada tahap manapun produksi Zat Aktif. 3. Terkait perubahan proses yang tidak kritis, seperti perubahan prosedur <i>harvesting</i> dan/atau <i>pooling</i> tanpa perubahan metode produksi, perolehan kembali, kondisi penyimpanan atau skala produksi; duplikasi <i>fermentation strain</i>, penambahan bioreaktor yang identik atau similar/ <i>comparable</i>. 4. Tidak ada perubahan bersifat prinsip pada prosedur sterilisasi. 5. Tidak ada perubahan spesifikasi diluar yang sudah disetujui. 6. Tidak ada perubahan dalam profil <i>impurity</i> Zat Aktif diluar batas yang telah disetujui. 7. Perubahan tidak disebabkan karena kejadian berulang yang terjadi selama proses pembuatan atau karena masalah stabilitas. 8. Perubahan tidak berdampak pada data <i>viral clearance</i> atau sifat kimia <i>inactivating agent</i>. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi perubahan. 2. Justifikasi kategori perubahan yang berkaitan dengan dampaknya terhadap mutu antigen. 3. Ringkasan perubahan proses dikaitkan dengan proses yang disetujui dalam bentuk tabel. 4. Diagram alir (termasuk proses dan IPC) dan deskripsi naratif proses produksi yang diajukan. 5. Sertifikat BSE/TSE (bila menggunakan bahan yang berisiko BSE/TSE) contohnya <i>ruminant origin</i>, atau informasi dan bukti bahwa material tidak berpotensi menimbulkan risiko BSE/TSE. 6. Validasi perubahan proses (bila perlu). 7. Untuk perubahan proses pembuatan Zat Aktif, komparabilitas Zat Aktif dalam hal karakterisasi fisikokimia, aktivitas biologi dan profil <i>impurity</i>. 8. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) minimal tiga bets yang diproduksi menggunakan proses yang disetujui dan yang diajukan. 9. Studi stabilitas menggunakan minimal tiga bets Zat Aktif (skala pilot atau skala produksi) sesuai pedoman stabilitas yang relevan atau komitmen untuk melakukan studi stabilitas yang sesuai dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan. 10. Komitmen untuk menyerahkan laporan studi stabilitas Obat sesuai perubahan yang diajukan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
4.	Pelebaran batas spesifikasi <i>in process</i> Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada perubahan spesifikasi Zat Aktif. 2. Tidak ada perubahan profil cemaran Zat Aktif diluar batas yang disetujui. 3. Perubahan bukan karena kejadian berulang selama produksi atau masalah stabilitas. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi kontrol yang dilakukan pada tahap kritis produksi dan pada produk antara Zat Aktif yang diajukan. 2. Sandingan uji/kriteria penerimaan IPC antara yang disetujui dan diajukan. 3. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 4. Justifikasi batas dan uji <i>in-process</i> baru. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan dalam kondisi jangka panjang (minimum tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas jangka panjang untuk mendukung <i>shelf life/hold time</i> lengkap dalam kondisi penyimpanan normal dan melaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan kegagalan apa saja yang terjadi selama studi stabilitas jangka panjang.
5.	Penambahan atau penggantian peralatan dalam proses pembuatan Obat (contohnya, <i>formulation tank, filter housing, filling line and head, dan lyophilizer</i>).	1. Khusus Produk Biologi.	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian proses produksi, jika berbeda dari proses yang disetujui dan informasi pengawasan proses produksi tahap kritis dan produk antara Produk Jadi yang diajukan. 2. Informasi pengujian IPC, sesuai yang diajukan. 3. Laporan studi validasi proses sesuai yang diajukan. 4. Data analisis bets (dalam tabel) minimal tiga bets Obat sebelum dan sesudah perubahan. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Obat jangka panjang. 7. Informasi <i>leachables</i> dan <i>extractables</i>, sesuai yang diajukan. 8. Informasi peralatan baru dan perbandingan kesamaan dan perbedaan prinsip operasional dan spesifikasi antara yang disetujui dan yang diajukan.
6.	Perubahan metode analisis Zat Aktif (nonkompendial).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 3. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metode analisis Zat Aktif. 2. Laporan hasil validasi metode analisis yang lama dan baru. 3. Laporan hasil uji kesesuaian metode analisis lama dan baru.
7.	Perubahan spesifikasi IPC dalam proses pembuatan	1. Perubahan bukan konsekuensi dari komitmen penilaian sebelumnya untuk	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tabel sandingan uji <i>in-process</i> yang disetujui dan yang diajukan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	Zat Aktif.	<ul style="list-style-type: none"> mengkaji batas spesifikasi. 2. Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak diharapkan selama proses pembuatan Zat Aktif, contohnya cemaran baru; perubahan batas cemaran total. 3. Perubahan harus dalam rentang batas yang telah disetujui. 4. Prosedur uji sama atau berubah minor. 5. Metode uji baru tidak melibatkan teknik nonstandar baru atau teknik standar yang digunakan secara baru. 	<ul style="list-style-type: none"> 2. Rincian metode analisis non-Farmakope dan data validasi yang baru, jika perlu. 3. Analisis bets dari dua bets produksi Zat Aktif (khusus Produk Biologi tiga bets produksi, kecuali ditentukan lain) untuk semua parameter spesifikasi.
8.	Perpanjangan periode <i>retest</i> /penyimpanan Zat Aktif.	<ul style="list-style-type: none"> 1. Perubahan bukan karena kejadian yang tidak diharapkan saat proses pembuatan atau karena stabilitas. 2. Perubahan tidak berhubungan dengan pelebaran kriteria penerimaan dari parameter yang diuji, penghilangan parameter stabilitas atau pengurangan frekuensi pengujian. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Data uji stabilitas Zat Aktif. 2. Spesifikasi Zat Aktif.
9.	Peningkatan ukuran bets Zat Aktif/ <i>intermediate</i> lebih dari sepuluh kali.	<ul style="list-style-type: none"> 1. Zat Aktif tidak termasuk Produk Biologi/zat imunologi atau steril. 2. Perubahan tidak mempengaruhi reproduktibilitas proses. 3. Perubahan bukan karena kejadian yang tidak diharapkan saat proses pembuatan atau karena stabilitas. 4. Spesifikasi Zat Aktif/<i>intermediate</i> tidak berubah. 5. Hasil analisis dari minimal dua bets sesuai dengan spesifikasi harus tersedia untuk besar bets yang diajukan. 6. Perubahan pada metode pembuatan yang mengharuskan untuk melakukan <i>scale up</i>, contohnya penggunaan peralatan/mesin yang berbeda ukuran. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Zat Aktif/<i>intermediate</i>. 2. Perbandingan data analisis bets (dalam bentuk tabel) Zat Aktif/<i>intermediate</i> produksi sebelumnya dan yang saat ini diajukan (minimum dari satu bets skala produksi). Data dari dua bets skala produksi berikutnya harus tersedia dan dilaporkan apabila diluar spesifikasi.
10.	Penambahan atau perubahan tempat pengujian Zat Aktif termasuk pengujian untuk studi stabilitas dan kontrol proses.	<ul style="list-style-type: none"> 1. Khusus Produk Biologi. 2. Prosedur pengujian tidak berubah. 3. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 4. Hasil validasi memenuhi syarat. 5. Transfer metode analisis telah memenuhi syarat. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Ringkasan studi validasi pengujian di tempat pengujian baru. 2. Data hasil pengujian minimal tiga bets yang diuji di tempat yang sudah disetujui dan yang diajukan. 3. Informasi dan spesifikasi baku pembanding. 4. Khusus untuk perubahan tempat uji stabilitas, laporan uji stabilitas di

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			tempat pengujian baru.
11.	Penambahan atau perubahan kondisi penyimpanan Zat Aktif (contohnya, perluasan atau penyempitan kriteria suhu).	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Kondisi penyimpanan dan <i>shelf life</i> yang diajukan. 2. Hasil uji stabilitas (berupa, data stabilitas jangka panjang lengkap selama <i>shelf life</i> yang diajukan pada setidaknya tiga betas skala komersial.
12.	Pengurangan atau penghilangan <i>overage</i> .	1. Perubahan merupakan <i>overage</i> bahan aktif yang sebelumnya telah disetujui. 2. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> dari produk Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi dari perubahan yang diajukan. 2. Tabel sandingan dari Formula yang diajukan dan Formula yang disetujui. 3. Hasil pengujian (<i>Certificate of Analysis/CoA</i>) dari dua betas produk Obat. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika data stabilitas Obat belum lengkap.
C. Perubahan terkait mutu Obat			
1.	Perubahan industri penanggung jawab pelulusan betas (tidak termasuk pengujian Obat).	1. Khusus Obat impor. 2. Berlaku untuk satu <i>mother company</i> .	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan.
2.	Perubahan industri penanggung jawab pelulusan betas (termasuk pengujian Obat).	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Khusus Obat impor. 3. Berlaku untuk satu <i>mother company</i> . 4. Transfer metode analisis dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan. B. Dokumen mutu 1. Laporan hasil validasi/verifikasi metode analisis yang merupakan transfer dari tempat lama ke tempat baru. 2. Data analisis betas (minimal dua betas Obat skala pilot) di tempat pengujian yang baru dan lama.
3.	Perubahan atau penambahan tempat pengujian Obat.	1. Pemilik produk dan tempat pelulusan betas tetap sama. 2. Tempat pengujian sudah terdaftar. 3. Transfer metode analisis Obat dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat. 4. Spesifikasi Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Hasil analisis betas Obat yang baru. 2. Spesifikasi Obat. 3. Baku pembandingan. 4. Hasil analisis betas Obat. 5. Laporan transfer metode analisis Obat.
4.	Peningkatan dan/atau penurunan ukuran betas Obat hingga sepuluh kali, untuk bentuk sediaan tablet biasa dan cairan oral.	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Perubahan tidak mempengaruhi spesifikasi Obat; harus melaporkan setiap perubahan cara pembuatan dan/atau kontrol proses yang dilakukan terhadap perubahan yang terkait dengan ukuran betas misalnya penggunaan alat dengan besar berbeda. 3. Hasil validasi proses sesuai betas sebelumnya yang telah disetujui. 4. Perubahan tidak mempengaruhi	A. Dokumen mutu 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Formula betas. 3. Spesifikasi Obat. 4. Hasil analisis betas Obat. 5. Perbandingan data analisis betas minimal dua betas Obat (skala produksi) dari betas lama dan baru. 6. Laporan stabilitas Obat dari skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		reproduisibilitas dan/atau konsistensi Obat. 5. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas.	
5.	Perubahan satu komponen Eksipien dengan Eksipien lain dengan karakteristik fungsional yang sama.	1. Tidak termasuk sediaan lepas termodifikasi dan sediaan steril. 2. Tidak termasuk sediaan yang memerlukan uji klinik, termasuk uji bioekivalensi. 3. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. 4. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Jika bersumber dari hewan disertai dengan informasi sumber hewan dan surat keterangan bebas BSE/TSE. 2. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 3. Data uji disolusi terbanding Formula lama dan baru. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 5. Justifikasi tidak melakukan uji BE.
6.	Perubahan Eksipien untuk Obat yang termasuk indeks terapi sempit atau <i>Biopharmaceutics Classification System (BCS)</i> Kelas 4 yang tidak memerlukan uji BE.	1. Profil disolusi Obat Formula baru sebanding dengan Formula lama. 2. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. 3. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 4. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Data uji disolusi terbanding Formula lama dan baru. 2. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 3. Perbandingan data analisis bets antara bets produksi sebelumnya (dua bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala produksi atau satu bets skala produksi dan dua bets pilot). 4. Komitmen menyerahkan bets analisis skala produksi yang baru (jika yang diserahkan bets analisis skala pilot). 5. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 6. Justifikasi tidak melakukan uji BE.
7.	Perubahan produsen cangkang kapsul.	1. Spesifikasi Obat tidak berubah. 2. Formula dan proses produksi Obat tidak berubah. 3. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi cangkang kapsul. 2. Sertifikat analisis cangkang kapsul. 3. Informasi sumber gelatin sebagai bahan baku cangkang kapsul. 4. Sertifikat bebas BSE/TSE. 5. Data uji disolusi terbanding minimal satu bets skala pilot antara Obat dengan produsen cangkang kapsul yang diajukan dengan yang disetujui (jika perlu).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 4. Tidak berlaku untuk perubahan dari kapsul keras ke kapsul lunak.	6. Hasil analisis bets Obat.
8.	Perubahan ukuran cangkang kapsul.	1. Formula Obat, spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah (kecuali pemerian). 2. Material cangkang kapsul sama dengan material dari cangkang kapsul sebelumnya. 3. Hanya untuk kapsul lepas cepat.	A. Dokumen mutu 1. Pemerian dan Formula. 2. Hasil analisis bets Obat. 3. Perbandingan data analisis bets Obat minimal dua bets Obat skala produksi dari cangkang kapsul lama dan baru. 4. Spesifikasi kapsul. 5. Komposisi cangkang kapsul. 6. Informasi sumber gelatin sebagai bahan baku cangkang kapsul. 7. Sertifikat analisis cangkang kapsul. 8. Sertifikat bebas BSE/TSE. 9. Data uji disolusi terbanding minimal satu bets skala pilot antara Obat dengan cangkang kapsul yang diajukan dan disetujui (jika perlu).
9.	Bentuk atau dimensi tablet <i>gastroresistant</i> , tablet lepas lambat, dan <i>scored tablet</i> .	1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah (kecuali dimensi). 2. Profil disolusi Obat dimensi baru sebanding dengan Obat sebelumnya (bila dipersyaratkan dalam monografi). 3. Formula secara kualitatif dan kuantitatif dan berat rata-rata tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat (termasuk gambar dan uraian dimensi yang disetujui dan diajukan). 2. Perbandingan profil disolusi baru dan lama (jika perlu). 3. Informasi Produk (jika perlu). 4. Hasil analisis bets Obat. 5. Perbandingan data analisis bets Obat minimal dua bets Obat (skala pilot/produksi) dari bentuk atau dimensi lama dan baru. 6. Hasil uji keseragaman kadar (untuk <i>scoring</i> atau <i>breakline tablet</i>). 7. Jusifikasi tidak melakukan uji BE.
10.	Bentuk atau dimensi tablet lepas cepat, kapsul, suppositoria atau pesari.	1. Tidak berlaku untuk <i>scored tablet</i> . 2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah (kecuali dimensi). 3. Profil disolusi Obat dimensi baru sebanding dengan Obat sebelumnya (bila dipersyaratkan dalam monografi). 4. Formula secara kualitatif dan kuantitatif dan berat rata-rata tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk (jika perlu). 2. Label pada kemasan (jika perlu). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat (termasuk gambar dan uraian dimensi yang disetujui dan diajukan). 2. Perbandingan data profil disolusi baru dan lama (jika perlu). 3. Hasil analisis bets Obat. 4. Perbandingan data analisis bets Obat minimal dua bets Obat skala produksi dari bentuk atau dimensi lama dan baru.
11.	Perubahan minor pada proses pembuatan Obat.	1. Khusus Produk Biologi. 2. Berlaku untuk setiap perubahan minor dalam prosedur dan/atau skala produksi pada tahap manapun produksi Obat. 3. Terkait perubahan proses yang tidak kritis, seperti: perubahan tanpa perubahan metode produksi, kondisi penyimpanan atau skala produksi. 4. Peningkatan skala produksi aseptik untuk Obat tanpa	A. Dokumen mutu 1. Ringkasan perubahan proses dikaitkan dengan proses yang disetujui dalam bentuk tabel. 2. Justifikasi perubahan. 3. Validasi perubahan proses (jika perlu). 4. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) minimal tiga bets yang diproduksi menggunakan proses yang disetujui dan yang diajukan. 5. Studi stabilitas menggunakan minimal tiga bets Zat Aktif (skala pilot atau skala produksi) sesuai pedoman stabilitas yang relevan

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		perubahan peralatan, misalnya perubahan dalam jumlah vial yang diisi. 5. Tidak ada perubahan bersifat prinsip pada prosedur sterilisasi. 6. Tidak ada perubahan spesifikasi diluar yang sudah disetujui. 7. Perubahan tidak disebabkan karena kejadian berulang yang terjadi selama proses pembuatan atau karena masalah stabilitas.	atau komitmen untuk melakukan studi stabilitas yang sesuai dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.
12.	Penambahan tahap baru dalam proses pembuatan Obat.	1. Khusus Produk Biologi. 2. Perubahan tidak boleh disebabkan kejadian berulang selama produksi atau masalah stabilitas.	A. Dokumen mutu 1. Uraian proses produksi, jika berbeda dari proses yang disetujui dan informasi pengawasan proses produksi tahap kritis dan produk antara Produk Jadi yang diajukan. 2. Informasi pengujian IPC, sesuai yang diajukan. 3. Laporan studi validasi proses (contohnya, <i>media fill</i>), sesuai yang diajukan. 4. Sandingan hasil uji <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets berurutan Obat skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan dalam kondisi jangka panjang (minimum tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Informasi <i>leachables</i> dan <i>extractables</i> , sesuai yang diajukan.
13.	Penambahan atau penggantian uji <i>in-process</i> karena isu keamanan atau kualitas.	1. Khusus Produk Biologi. 2. Spesifikasi Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi perubahan disertai data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung perubahan yang diajukan. 2. Informasi pengawasan proses produksi tahap kritis dan pada produk antara antigen yang diajukan. 3. Prosedur analisis, jika digunakan prosedur analisis baru. 4. Laporan studi validasi, jika digunakan prosedur analisis. 5. Tabel sandingan atau deskripsi, sesuai perubahan, antara yang disetujui dan yang diajukan. 6. Sandingan hasil uji pelulusan untuk setidaknya tiga bets berurutan Obat skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan.
14.	Penghilangan pelarut untuk produk Obat.	1. Perubahan yang diajukan tidak mengakibatkan perubahan pada bentuk sediaan, dosis, indikasi dan cara pemberian Obat.	A. Dokumen mutu 1. Informasi Produk dan Label yang telah mencantumkan perubahan yang diajukan (jika perlu). 2. Justifikasi penghilangan pelarut, termasuk pernyataan yang menunjukkan cara alternatif untuk mendapatkan pelarut.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
15.	Perubahan metode analisis Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metode analisis Obat. 2. Laporan hasil validasi metode analisis Obat yang baru. 3. Laporan hasil uji kesesuaian metode analisis Obat lama dan baru.
16.	Perubahan sistem kemasan Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk Produk Biologi dan sediaan steril. 2. Untuk setiap perubahan jenis kemasan yang bersentuhan langsung dengan Obat. 3. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Laporan studi kompatibilitas, <i>leak test</i> untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
17.	Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer (untuk sediaan nonsteril).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan primer. 2. Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, keamanan, atau stabilitas Obat. 3. Untuk perubahan "<i>head space</i>" atau perubahan "<i>surface/volume ratio</i>": <ul style="list-style-type: none"> • Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Label kemasan primer, termasuk <i>mock up</i>. <p>B. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
18.	Perubahan besar volume sediaan nonparenteral multi dosis.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klim Informasi Produk tidak berubah. 2. Obat dengan kemasan baru konsisten dengan posologi dan lamanya pengobatan. 3. Spesifikasi Obat tidak berubah. 4. Spesifikasi bahan kemasan tidak berubah. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan primer dan sekunder. <p>B. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi yang menyatakan bahwa besar volume sediaan yang diajukan konsisten dengan regimen dosis yang telah disetujui. 2. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika data stabilitas Obat belum lengkap.
19.	Penambahan tempat pengujian stabilitas.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi <i>shelf life</i> dan metode pengujian Obat tidak berubah. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian terhadap Obat. 2. Laporan validasi/verifikasi metode analisis Obat. 3. Spesifikasi Obat. 4. Baku pembanding. 5. Laporan stabilitas Obat di tempat pengujian baru.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
20.	Perubahan kondisi penyimpanan Obat, termasuk produk yang direkonstitusi.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi. 3. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau karena masalah stabilitas. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Informasi Produk dan Label <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan. B. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat sesuai kondisi penyimpanan Obat yang diajukan.
21.	Perpanjangan batas kedaluwarsa Obat: Kemasan belum dibuka.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi. 3. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau karena masalah stabilitas. 4. Batas kedaluwarsa tidak boleh lebih dari lima tahun. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Informasi Produk dan Label <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk (jika perlu). B. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat sesuai batas kedaluwarsa yang diajukan.
22.	Perpanjangan batas kedaluwarsa Obat: Setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Informasi Produk dan label <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. B. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi sesuai batas kedaluwarsa yang diajukan.

3. KATEGORI 6 : REGISTRASI VARIASI NOTIFIKASI

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
A. Perubahan terkait Informasi Produk dan/atau Label			
1.	Perubahan atau penambahan logo (termasuk logo perusahaan).	1. Klim Informasi Produk tidak berubah. 2. Spesifikasi kemasan tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
2.	Penambahan klim efek samping dan/atau kontraindikasi pada Informasi Produk.		A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk). B. Dokumen klinik 1. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan. 2. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR (jika perlu). 3. Referensi lain.
3.	Pengurangan tempat produksi (termasuk Zat Aktif, produk antara atau Obat, lokasi pengemasan, tempat pelulusan bets).	1. Masih terdapat tempat produksi dengan fungsi/ peruntukan yang sama (termasuk Zat Aktif, produk antara atau Obat, lokasi pengemasan, tempat pelulusan bets) yang telah disetujui. 2. Pengurangan tempat produksi bukan karena faktor kritis terkait proses produksi.	A. Informasi Produk dan Label 1. Sertifikat Izin Edar Obat (asli) atau surat persetujuan Registrasi Variasi sesuai perubahan terkait.
4.	Perubahan nama Zat Aktif.	1. Zat Aktif tidak berubah. 2. Nama baru Zat Aktif harus sesuai dengan <i>International Nonproprietary Names Modified (INN^M)</i> .	A. Dokumen administratif, Informasi Produk dan Label 1. Bukti perubahan nama Zat Aktif. 2. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
5.	Perubahan pada bagian dari kemasan primer yang tidak kontak dengan Obat (seperti warna <i>flip-off caps</i> , warna <i>ring</i> pada ampul, perubahan pada pelindung jarum (digunakan plastik yang berbeda).	1. Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, keamanan, atau stabilitas Obat. 2. Spesifikasi bahan kemasan primer yang kontak dengan Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan.
6.	Penghilangan bahasa asing dari Label Obat.	1. Klim Informasi Produk tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
7.	Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan sekunder.	1. Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan kecuali bentuk dan/atau dimensi. 2. Klim Informasi Produk tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar. B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi bahan kemasan.
8.	Perubahan desain kemasan.	1. Klim Informasi Produk dan klim Label tidak berubah. 2. Hanya berlaku untuk	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		perubahan letak teks dan gambar, warna, dan garis. 3. Tidak termasuk perubahan gambar. 4. Tidak mengandung kalimat/informasi yang bersifat promotif.	siap edar (termasuk Informasi Produk).
9.	Perubahan alamat (redaksional) Pendaftar/Industri Farmasi/pemberi lisensi.	1. Lokasi Pendaftar/Industri Farmasi/pemberi lisensi tidak berubah. 2. Tidak termasuk perubahan nama kota/kabupaten.	A. Dokumen administratif, Informasi Produk dan Label 1. Surat keterangan berubah alamat. 2. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
10.	Perubahan sistem penomoran bets.		A. Informasi Produk dan Label 1. Penjelasan sistem penomoran bets yang baru.
11.	Perubahan Informasi Produk dan/atau Label berdasarkan keputusan pemerintah.	1. Informasi Produk dan/atau Label sesuai keputusan pemerintah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
12.	Pencantuman nama distributor.	1. Klim Informasi Produk dan Label tidak berubah kecuali nama distributor.	A. Dokumen administrasi, Informasi Produk dan Label 1. Izin Pedagang Besar Farmasi (PBF). 2. Surat penunjukan. 3. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
B. Perubahan terkait mutu Zat Aktif			
1.	Perubahan dan/atau penambahan produsen Zat Aktif.	1. Tidak termasuk Obat Baru, Produk Biologi dan Obat yang memerlukan uji bioekivalensi. 2. Produsen Zat Aktif sudah tercantum pada <i>database</i> AeRO/Web Registrasi Badan Pengawas Obat dan Makanan. 3. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 4. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 5. <i>Shelf life</i> Obat untuk produsen Zat Aktif baru paling lama 24 bulan, dikecualikan jika didukung oleh data yang memenuhi syarat.	A. Dokumen mutu 1. Sertifikat CPOB produsen yang masih berlaku. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif. 3. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif dari produsen Zat Aktif lama dan baru (khusus Produk Biologi bets analisis dari minimal tiga bets berurutan skala pilot/produksi). 4. Perbandingan data analisis bets Obat dari dua bets Obat (skala pilot/produksi) dari produsen Zat Aktif baru dan lama (khusus Produk Biologi bets analisis dari minimal tiga bets berurutan skala pilot/produksi). 5. Laporan hasil uji stabilitas yang telah dilakukan dan komitmen untuk melanjutkan uji stabilitas sampai <i>shelf life</i> yang diajukan.
2.	Penambahan uji pada spesifikasi pelulusan Zat Aktif.	1. Perubahan tidak disebabkan kejadian tak diinginkan selama produksi (contohnya, cemaran baru yang tidak memenuhi syarat atau perubahan pada jumlah batas cemaran). 2. Penambahan parameter tidak ditujukan untuk menguji cemaran baru.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif. 2. Metode analisis Zat Aktif. 3. Laporan validasi metode analisis.
3.	Perubahan produsen <i>starting material/reagent/intermediate</i> yang	1. Zat Aktif tidak termasuk Produk Biologi/zat imunologi atau steril. 2. Untuk spesifikasi <i>starting</i>	A. Dokumen mutu 1. Jika bersumber dari hewan disertai dengan informasi sumber hewan dan surat keterangan bebas BSE/TSE.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	digunakan dalam proses pembuatan Zat Aktif atau perubahan produsen Zat Aktif (termasuk tempat uji kontrol mutu).	<i>material/reagent/intermediate</i> (termasuk dalam kontrol proses, metode analisis semua bahan) sama dengan yang telah disetujui. 3. Untuk metode penyiapan dan rute sintesis produk <i>intermediate</i> dan Zat Aktif (termasuk ukuran bets) sama dengan yang telah disetujui. 4. Spesifikasi ukuran partikel Zat Aktif dan metode analisis tetap sama.	2. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif dari produsen lama dan baru (minimal dua bets skala pilot/produksi).
4.	Perubahan nama dan/atau alamat produsen Zat Aktif.	1. Lokasi produsen Zat Aktif tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Dokumen penunjang perubahan nama dan/atau alamat produsen Zat Aktif.
5.	<i>Update Ph. Eur. Certificate of Suitability (CEP)</i> .	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Spesifikasi Obat (pelulusan dan <i>shelf life</i>) tidak berubah. 3. Spesifikasi untuk <i>impurity</i> tidak berubah. 4. Proses pembuatan Zat Aktif tidak menggunakan bahan yang bersumber manusia/hewan dimana memerlukan data keamanan viral.	A. Dokumen mutu 1. <i>Certificate of Suitability (Ph. Eur)</i> yang baru.
6.	Penyempitan batas spesifikasi untuk bahan baku/produk antara.	1. Perubahan spesifikasi bahan baku/produk antara dalam batas yang disetujui. 2. Tidak terdapat perubahan spesifikasi Zat Aktif diluar batas yang disetujui. 3. Tidak terdapat perubahan pada profil cemaran Zat Aktif diluar batas yang disetujui.	A. Dokumen mutu 1. Informasi mutu dan pengujian material/produk antara yang diajukan. 2. Ringkasan prosedur analisis, jika digunakan prosedur analisis baru.
7.	Perubahan pencantuman edisi Farmakope untuk Zat Aktif.	1. Metode pengujian Zat Aktif tidak berubah. 2. Spesifikasi Zat Aktif dan Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Referensi Farmakope terkait.
8.	Pengetatan batas spesifikasi Zat Aktif.	1. Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku. 2. Prosedur pengujian tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif yang baru. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif dengan spesifikasi yang baru.
9.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif untuk memenuhi persyaratan Farmakope terbaru.	1. Spesifikasi Obat (pelulusan dan <i>shelf life</i>) tidak berubah. 2. Spesifikasi <i>impurity</i> dan Zat Aktif tidak berubah (profil ukuran partikel, bentuk <i>polimorfisme</i>). 3. Validasi tambahan dari metode Farmakope yang baru atau yang berubah tidak diperlukan.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif. 3. Hasil analisis bets dari dua bets skala produksi Zat Aktif untuk semua pengujian pada spesifikasi baru. 4. Referensi Farmakope terkait.
10.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif non-Farmakope untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	1. Telah melakukan verifikasi metode pengujian. 2. Spesifikasi <i>impurity</i> dan Zat Aktif tidak berubah (profil ukuran partikel, bentuk <i>polimorfisme</i>).	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif. 3. Hasil analisis bets dari dua bets skala produksi Zat Aktif untuk

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		3. Tidak ada perubahan signifikan pada komposisi kualitatif dan kuantitatif kecuali penetapan spesifikasi. 4. Validasi tambahan dari metode Farmakope yang baru atau yang berubah tidak diperlukan.	semua pengujian pada spesifikasi baru. 4. Hasil analisis bets dari dua bets Obat skala produksi dengan Zat Aktif yang telah memenuhi spesifikasi terkini dan yang diajukan (jika perlu). 5. Data profil disolusi Obat minimal satu bets skala pilot (jika perlu). 6. Referensi Farmakope terkait.
11.	Penambahan parameter pengujian dan batas spesifikasi pada kontrol proses dalam proses pembuatan Zat Aktif.	1. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. 2. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 3. Telah dilakukan validasi metode pengujian.	A. Dokumen mutu 1. Prosedur pembuatan. 2. Sandingan uji <i>in-process</i> selama pembuatan Zat Aktif yang baru dan lama. 3. Rincian metode analisis dan data validasi metode analisis baru. 4. Data analisis bets menggunakan dua bets Zat Aktif (tiga bets Zat Aktif untuk Produk Biologi) untuk semua uji dalam spesifikasi yang baru.
12.	Perubahan minor pada prosedur analisis Zat Aktif.	1. Metode analisis tidak berubah (misalnya perubahan pada panjang kolom atau temperatur, tetapi metode dan jenis kolom tetap sama). 2. Studi revalidasi sudah dilakukan sesuai protokol. 3. Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya. 4. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 5. Tidak berlaku untuk penambahan prosedur pengujian.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif. 3. Perbandingan hasil validasi atau perbandingan hasil analisis yang menunjukkan bahwa prosedur pengujian yang baru dan prosedur sebelumnya sama/ekivalen.
13.	Perubahan metode analisis penetapan kadar Zat Aktif sesuai dengan monografi Farmakope.	1. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Metode analisis Zat Aktif. 2. Verifikasi prosedur analisis Zat Aktif. 3. Sertifikat analisis Zat Aktif. 4. Baku pembanding.
14.	Perubahan kondisi penyimpanan Zat Aktif.	1. Hasil uji stabilitas masih memenuhi persyaratan spesifikasi yang disetujui sebelumnya. 2. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas. 3. Tidak ada perubahan periode uji ulang Zat Aktif.	A. Dokumen mutu 1. Laporan stabilitas Zat Aktif. 2. Spesifikasi Zat Aktif.
15.	Peningkatan/penurunan ukuran bets (termasuk rentang ukuran bets) Zat Aktif atau zat antara (<i>intermediates</i>) yang digunakan pada proses pembuatan Zat Aktif hingga sepuluh kali.	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Perubahan tidak mempengaruhi spesifikasi Zat Aktif/ <i>intermediates</i> ; harus melaporkan setiap perubahan cara pembuatan dan/atau kontrol proses yang dilakukan terhadap perubahan yang terkait dengan ukuran bets misal	A. Dokumen mutu 1. Perbandingan analisis bets lama dan baru. 2. Surat berisi pernyataan bahwa: a. Perubahan tidak memberikan perubahan negatif pada reproduktibilitas proses; b. Perubahan yang dilakukan bukan akibat dari kejadian yang tidak diharapkan ketika produksi atau karena masalah stabilitas;

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<p>penggunaan alat dengan besar berbeda.</p> <p>3. Hasil validasi proses sesuai betas sebelumnya yang telah disetujui.</p> <p>4. Perubahan tidak mempengaruhi reproduisibilitas dan/atau konsistensi Zat Aktif atau <i>intermediates</i>.</p> <p>5. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas.</p>	<p>c. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah.</p>
16.	Pembuatan WCB baru.	<p>1. <i>Cell bank</i> baru diperoleh dari MCB/MSL yang sebelumnya telah disetujui.</p> <p>2. <i>Cell bank</i> baru berada pada tingkat pasase yang sebelumnya telah disetujui.</p> <p>3. <i>Cell bank</i> baru dikeluarkan berdasarkan protokol/proses yang sebelumnya telah disetujui.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Kualifikasi <i>cell bank</i> atau <i>seed lot</i> berdasarkan prosedur yang sudah disetujui Badan Pengawas Obat dan Makanan.</p> <p>2. Informasi karakterisasi dan pengujian MCB/WCB dan sel yang dihasilkan pada bagian akhir produksi (<i>end of production</i>) atau pascaproduksi (<i>postproduction passage</i>).</p>
17.	Perubahan <i>seed lot</i> : generasi baru WSL.	<p>1. <i>Seed lot</i> baru diperoleh dari MSL yang sebelumnya telah disetujui.</p> <p>2. <i>Seed lot</i> baru berada pada tingkat pelulusan yang sebelumnya telah disetujui.</p> <p>3. <i>Seed lot</i> baru dikeluarkan berdasarkan protokol/proses yang sebelumnya telah disetujui atau seperti yang digambarkan pada lisensi asli.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Komparabilitas Zat Aktif yang disetujui dan yang diajukan dalam hal karakterisasi fisikokimia, aktivitas biologi dan profil <i>impurity</i>.</p> <p>2. Hasil uji kontrol kualitas sebagai data kuantitatif dalam format tabel untuk <i>seed lot</i> baru yang diajukan.</p> <p>3. Komitmen untuk menyerahkan studi stabilitas Zat Aktif yang diproduksi menggunakan <i>seed</i> yang diajukan dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan apabila terdapat hasil yang tidak memenuhi syarat.</p>
18.	Pengurangan batas kedaluwarsa Zat Aktif.	<p>1. Perubahan tidak disebabkan karena kejadian berulang yang terjadi selama proses pembuatan atau karena masalah stabilitas.</p> <p>2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Zat Aktif tidak berubah.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Laporan stabilitas Zat Aktif.</p>
19.	Penghilangan uji <i>in-process</i> dalam produksi Zat Aktif yang tidak signifikan.	<p>1. Parameter yang dihilangkan bukan merupakan parameter yang kritis termasuk tetapi tidak terbatas pada kadar, cemar, dan ukuran partikel.</p> <p>2. Perubahan bukan karena kejadian berulang selama produksi atau disebabkan masalah stabilitas.</p> <p>3. Uji tidak terkait parameter kritis (sebagai contoh, komposisi, cemar, karakteristik kritis fisik lain atau kemurnian mikroba).</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Informasi kontrol yang dilakukan pada tahap kritis produksi dan pada produk antara Zat Aktif yang diajukan.</p> <p>2. Justifikasi/penilaian risiko bahwa atribut bersifat tidak signifikan.</p>

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
C. Perubahan terkait mutu Obat			
1.	Perubahan minor pada pembuatan Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk Produk Biologi dan sediaan steril. 2. Prinsip pembuatan secara keseluruhan tetap sama. 3. Proses baru menghasilkan produk yang sama dari aspek kualitas (sudah divalidasi), spesifikasi Obat, keamanan, dan khasiat. 4. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i> atau sifat fisikokimia. 5. Spesifikasi Obat maupun produk antara tidak berubah. 6. Tidak ada perubahan batas spesifikasi pada kontrol proses dalam pembuatan Obat. 7. Uji stabilitas Obat telah dilakukan minimal tiga bulan dari satu betas skala pilot atau skala produksi. 8. Lokasi produksi tidak berubah. 9. Perubahan tidak menyebabkan dampak buruk terhadap mutu, efikasi, dan keamanan Obat. 10. Profil disolusi tidak berubah. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prosedur pembuatan Obat. 2. Data analisis betas Obat. 3. Untuk bentuk sediaan padat, data profil disolusi terbanding dari satu betas produksi representatif dan data perbandingan dari tiga betas produksi terakhir dari proses pembuatan Obat sebelumnya. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 5. Justifikasi tidak melakukan uji BE.
2.	Pengetatan batas spesifikasi pelulusan Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan masih dalam kisaran batas spesifikasi yang disetujui. 2. Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sandingan spesifikasi pelulusan Obat yang baru dan lama. 2. Sertifikat analisis Obat yang baru.
3.	Perubahan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan bukan akibat dari penilaian sebelumnya. 2. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. 3. Perubahan masih dalam kisaran batas spesifikasi yang disetujui. 4. Prosedur pengujian tidak berubah, atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor. 5. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i>/sifat fisikokimia atau disolusi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat yang baru. 2. Sandingan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat yang baru dan lama. 3. Data analisis betas Obat untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru (dua betas).
4.	Penambahan parameter pengujian pada kontrol proses dalam proses pembuatan Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. 2. Spesifikasi Obat tidak berubah. 3. Telah dilakukan validasi metode pengujian. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prosedur pembuatan. 2. Rincian metode analisis dan data validasi metode analisis baru. 3. Data analisis betas dari tiga betas Obat untuk semua uji dalam spesifikasi yang baru.
5.	Pengetatan batas spesifikasi <i>in-process</i> selama pembuatan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan bukan akibat dari penilaian sebelumnya. 2. Tidak terdapat perubahan 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi <i>in-process</i> selama pembuatan Obat yang baru.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	Obat.	profil cemaran Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 3. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas. 4. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 5. Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku. 6. Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan hanya bersifat minor.	2. Sandingan spesifikasi <i>in-process</i> selama pembuatan Obat yang baru dan lama.
6.	Penghilangan uji <i>in-process</i> yang tidak signifikan.	1. Tidak terdapat perubahan pada profil cemaran Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 2. Perubahan bukan karena kejadian berulang selama produksi atau disebabkan masalah stabilitas. 3. Uji tidak terkait hal kritis (seperti: kadar, volume, cemaran, karakteristik fisika kritis lain atau kemurnian mikrobial).	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi/penilaian risiko menunjukkan bahwa hal tersebut tidak signifikan.
7.	Perubahan tempat pengujian IPC.	1. Tidak terdapat perubahan spesifikasi Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 2. Tidak terdapat perubahan pada profil cemaran Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 3. Perubahan yang terjadi tidak disebabkan kejadian berulang selama produksi atau disebabkan masalah stabilitas. 4. Prosedur analisis yang diajukan harus tetap atau memperketat presisi, akurasi, spesifisitas dan sensitivitas, jika dilakukan. 5. Tidak terdapat perubahan pada batas IPC diluar batas yang disetujui.	A. Dokumen administratif 1. Sertifikat CPOB. B. Dokumen mutu 1. Data analisis bets dari tiga bets Obat. 2. Laporan transfer metode analisis.
8.	Penambahan parameter pengujian Obat.	1. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. 2. Spesifikasi Obat selain parameter pengujian yang ditambahkan tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Prosedur analisis Obat. 3. Hasil analisis bets Obat (dua bets). 4. Laporan validasi prosedur analisis Obat (jika perlu).
9.	Perubahan prosedur analisis Obat sesuai dengan monografi Farmakope.	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i> /fisikokimia. 3. Metode analisis Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Obat. 2. Data analisis bets Obat dengan prosedur analisis lama dan yang saat ini diajukan. 3. Hasil validasi/verifikasi metode analisis.
10.	Perubahan dan/atau penambahan produsen Zat Tambahan	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Spesifikasi Eksipien tidak berubah. 3. Spesifikasi (pelulusan dan	A. Dokumen mutu 1. Sertifikat analisis Eksipien

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<p><i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.</p> <p>4. Bahan baku yang digunakan memenuhi kriteria <i>pharmaceutical grade</i> atau <i>food grade</i>.</p>	
11.	Pengetatan batas spesifikasi Eksipien.	<p>1. Perubahan bukan akibat dari hasil penilaian sebelumnya.</p> <p>2. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat.</p> <p>3. Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku.</p> <p>4. Prosedur pengujian tidak berubah.</p> <p>5. Kriteria penerimaan untuk residu pelarut masih dalam batas yang disetujui (contohnya, dalam batas ICH untuk pelarut residual kelas tiga atau persyaratan Farmakope).</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi Eksipien yang baru.</p> <p>2. Sertifikat analisis Eksipien dengan spesifikasi yang baru.</p>
12.	Perubahan minor pada prosedur analisis Eksipien.	<p>1. Metode analisis tidak berubah (misalnya, perubahan pada panjang kolom atau temperatur, tetapi metode dan jenis kolom tidak berbeda).</p> <p>2. Prosedur analisis bukan merupakan prosedur analisis secara biologi/imunologi/imunokimia atau prosedur analisis dengan menggunakan pereaksi biologi.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi dan metode analisis Eksipien.</p> <p>2. Sertifikat analisis Eksipien.</p>
13.	Perubahan prosedur analisis Eksipien sesuai dengan monografi Farmakope atau yang relevan.	<p>1. Spesifikasi Eksipien tidak berubah (misalnya, ukuran partikel, bentuk <i>polimorfisme</i>).</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi Eksipien.</p> <p>2. Prosedur analisis Eksipien.</p> <p>3. Sertifikat analisis Eksipien.</p> <p>4. Referensi Farmakope atau dokumen penunjang terkait.</p>
14.	Penambahan parameter uji pada spesifikasi Eksipien.	<p>1. Tidak termasuk Eksipien <i>adjuvant</i> untuk Produk Biologi.</p> <p>2. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien.</p> <p>2. Data analisis bets dari Eksipien dengan spesifikasi lama dan yang saat ini diajukan.</p>
15.	Perubahan pada prosedur analisis Eksipien, termasuk penggantian metode pengujian.	<p>1. Studi revalidasi sudah dilakukan sesuai protokol.</p> <p>2. Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya.</p> <p>3. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien.</p> <p>2. Revisi spesifikasi <i>impurity</i> (jika ada).</p> <p>3. Hasil validasi terbanding yang menunjukkan bahwa prosedur pengujian baru dengan lama ekivalen.</p>
16.	Perubahan spesifikasi Eksipien untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	<p>1. Telah melakukan verifikasi metode pengujian terbaru dengan hasil memenuhi syarat spesifikasi.</p> <p>2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien.</p> <p>2. Sertifikat analisis Eksipien.</p> <p>3. Spesifikasi Obat.</p> <p>4. Hasil analisis bets Obat dari dua bets Obat skala produksi.</p>

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			5. Referensi Farmakope terkait.
17.	Perubahan sumber Eksipien atau reagen yang berisiko BSE/TSE.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi pelulusan Eksipien dan Obat serta spesifikasi <i>shelf life</i> tidak berubah. 2. Tidak untuk Eksipien atau reagen yang digunakan dalam produksi Produk Biologi atau Obat yang mengandung Zat Aktif biologi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pernyataan dari produsen Eksipien atau reagen bahwa zat tersebut bersumber nabati atau hewani atau sintetis. 2. Sertifikat bebas BSE/TSE. 3. Sertifikat analisis Eksipien.
18.	Perubahan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul pada bentuk sediaan <i>oral immediate release</i> .	<ol style="list-style-type: none"> 1. Profil disolusi Obat dengan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul baru (minimal dua bets skala pilot) sebanding dengan Obat sebelumnya. 2. Spesifikasi Obat hanya mengubah berat dan dimensi. 3. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 4. Penyalut bukan merupakan faktor kritis untuk mekanisme pelepasan Obat. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian dan Formula. 2. Spesifikasi Obat. 3. Hasil analisis bets dari Obat dengan berat penyalut tablet/cangkang kapsul lama dan baru. 4. Data uji disolusi terbanding minimal satu bets skala pilot antara Obat dengan Formula yang diajukan dengan yang telah disetujui, jika dipersyaratkan. 5. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
19.	Peningkatan, penambahan, penghilangan atau penggantian zat warna dan/atau pengaroma.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada perubahan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat kecuali warna dan/atau aroma. 2. Tidak ada perubahan karakteristik fungsional dari Obat (misalnya, waktu hancur, profil disolusi). 3. Zat warna dan/atau pengaroma yang baru bukan termasuk yang dilarang untuk penggunaan farmasetik. 4. Zat warna dan/atau pengaroma baru tidak bersumber manusia/hewan dimana memerlukan keamanan viral. 5. Perubahan bukan karena masalah stabilitas atau produksi. 6. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian dan Formula. 2. Formula bets. 3. Proses pembuatan dan kontrol proses. 4. Spesifikasi zat warna dan/atau pengaroma yang baru. 5. Prosedur pengujian zat warna dan/atau pengaroma yang baru. 6. Sertifikat analisis zat warna dan/atau pengaroma yang baru. 7. Spesifikasi Obat. 8. Hasil analisis Obat. 9. Perbandingan data analisis bets Obat dari dua bets Obat skala produksi dari Obat dengan Formula lama dan baru. 10. Sertifikat bebas BSE/TSE (jika perlu). 11. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
20.	Pengurangan atau penghilangan satu atau lebih komponen dari zat warna dan/atau zat pengaroma.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada perubahan spesifikasi Obat kecuali warna dan/atau pengaroma. 2. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian dan Formula. 2. Formula bets. 3. Prosedur pembuatan Obat. 4. Spesifikasi Obat. 5. Data analisis bets Obat dari dua bets Obat skala produksi.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	6. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
21.	Perubahan atau penambahan <i>imprint</i> , <i>bossing</i> atau tanda lain (kecuali garis bagi) pada tablet atau <i>printing</i> pada kapsul, termasuk penggantian atau penambahan tinta yang digunakan untuk Label produk.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah (kecuali pemerian). 2. Tinta yang digunakan harus memenuhi syarat peraturan kefarmasian. 3. Pemerian baru tidak menyebabkan kerancuan dengan Obat yang sudah terdaftar. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Informasi Produk dan Label <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk (jika perlu). B. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Obat. 2. Sertifikat analisis tinta/bahan <i>printing</i>. 3. Data analisis bets Obat dari dua bets Obat skala produksi.
22.	Perubahan warna cangkang kapsul.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada perubahan spesifikasi cangkang kapsul kecuali warna. 2. Tidak ada perubahan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat kecuali warna cangkang kapsul. 3. Tidak ada perubahan karakteristik fungsional dari cangkang kapsul (misalnya, waktu hancur, profil disolusi). 4. Perubahan bukan karena masalah stabilitas atau produksi. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian. 2. Spesifikasi Obat. 3. Sertifikat bebas BSE/TSE. 4. Informasi sumber gelatin sebagai bahan baku cangkang kapsul. 5. Spesifikasi cangkang kapsul. 6. Sertifikat analisis cangkang kapsul. 7. Hasil analisis bets dari Obat dengan cangkang kapsul lama dan baru. 8. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
23.	Perubahan sintesis Eksipien (non-Farmakope).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk Eksipien Produk Biologi. 2. Tidak termasuk zat <i>adjuvant</i>. 3. Tidak berpengaruh terhadap spesifikasi Eksipien. 4. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif pada profil <i>impurity</i> atau sifat fisikokimia. 5. Rute sintesis dan spesifikasi Eksipien identik dan tidak ada perubahan profil <i>impurity</i> secara kualitatif dan kuantitatif. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Perbandingan data analisis bets Eksipien minimal dua bets skala pilot yang diproduksi menurut proses pembuatan Eksipien lama dan baru. 2. Perbandingan data profil disolusi Obat minimal dua bets skala pilot.
24.	Perubahan spesifikasi Eksipien non-Farmakope untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Eksipien tidak berubah (untuk: ukuran partikel dan bentuk <i>polimorfisme</i>). 2. Spesifikasi Obat tidak berubah. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien. 2. Hasil analisis Eksipien. 3. Referensi Farmakope terkait.
25.	Penggantian atau penambahan tempat pengemasan sekunder Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hasil inspeksi dua tahun terakhir memuaskan. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Dokumen administratif, Informasi Produk dan Label <ol style="list-style-type: none"> 1. Sertifikat CPOB tempat pengemasan sekunder. 2. Foto kemasan sekunder dari semua sisi dan contoh Informasi Produk

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			siap edar (jika perlu).
26.	Pengetatan batas spesifikasi kemasan primer Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan bukan akibat dari hasil penilaian sebelumnya. 2. Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku. 3. Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi kemasan. 2. Sertifikat analisis kemasan.
27.	Perubahan komposisi secara kualitatif dan/atau kuantitatif dari bahan kemasan primer Obat (untuk semua bentuk sediaan).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk Produk Biologi dan produk steril. 2. Perubahan hanya pada jenis dan bahan kemasan yang sama. 3. Bahan kemasan yang diajukan sama/ekivalen dengan yang telah disetujui. 4. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua betas skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Sertifikat analisis kemasan. 3. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 4. Untuk sediaan cair dan semisolid, bukti tidak terdapat interaksi antara Obat dengan jenis/bahan kemasan yang diajukan.
28.	Penambahan atau penggantian alat takar yang bukan merupakan bagian dari kemasan primer (tidak termasuk <i>spacer device</i> untuk <i>metered dose inhaler</i>).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alat takar yang diajukan harus mencakup dosis tepat yang dibutuhkan sesuai posologi yang telah disetujui dan ditunjang dengan data uji yang sesuai. 2. Alat takar yang baru kompatibel dengan Obat. 3. Perubahan tidak menyebabkan perubahan pada informasi Obat. 	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Foto alat takar, kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar yang mencantumkan Label baru termasuk Informasi Produk (jika perlu). <p>B. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian alat takar. 2. Data hasil kalibrasi alat takar.
29.	Perubahan minor pada prosedur analisis kemasan primer Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya. 2. Metode pengujian tidak berubah (misalnya, perubahan panjang kolom atau temperatur tetapi tidak terdapat perubahan jenis kolom). 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan prosedur analisis bahan kemasan.
30.	Perubahan prosedur pengujian bahan kemasan primer Obat, termasuk penggantian atau penambahan prosedur pengujian.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur pengujian yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya. 2. Metode analisis yang baru tidak menggunakan teknik nonstandar yang baru atau teknik standar yang digunakan dengan metode yang baru. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan.
31.	Perubahan atau penambahan produsen komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat, tidak termasuk	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi bahan kemasan atau alat kesehatan tidak berubah. 	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Surat keterangan penggantian atau penambahan produsen. <p>B. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Izin edar alat kesehatan. 2. Spesifikasi bahan kemasan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	produsen <i>spacer devices</i> untuk <i>metered dose inhaler</i> .		3. Sertifikat analisis alat kesehatan. 4. Khusus Produk Biologi dilengkapi juga dengan perbandingan hasil uji (<i>control</i>) komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat antara produsen baru dengan produsen yang telah disetujui.
32.	Pengurangan produsen komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat, tidak termasuk produsen <i>spacer devices</i> untuk <i>metered dose inhaler</i> .	1. Tidak ada penghilangan komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat.	A. Informasi Produk dan Label 1. Surat keterangan pengurangan produsen.
33.	Penambahan parameter pengujian kemasan primer Obat.	1. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Hasil pengujian kemasan primer memenuhi syarat.
34.	Perubahan bahan kemasan sekunder.	1. Label tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan prosedur analisis bahan kemasan sekunder.
35.	Perubahan klim penyimpanan Obat (redaksional).	1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau karena masalah stabilitas.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
36.	Pengurangan batas kedaluwarsa Obat: kemasan belum dibuka.	1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui dan memenuhi syarat spesifikasi.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto dan contoh Informasi Produk siap edar (jika perlu). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat.
37.	Pengurangan batas kedaluwarsa Obat: setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi.	1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui dan memenuhi syarat spesifikasi.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto dan contoh Informasi Produk siap edar (jika perlu). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN XVII
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

KELENGKAPAN DOKUMEN REGISTRASI ULANG

1. Surat pengantar.
2. Pernyataan Pendaftar.
3. Izin Edar dan semua surat Persetujuan Registrasi Variasi yang diterbitkan oleh Badan POM beserta lampirannya.
4. Formulir Registrasi.
5. Obat Produksi Dalam Negeri
 - a. Surat izin Industri Farmasi Pendaftar yang masih berlaku.
 - b. Sertifikat CPOB produsen Obat yang masih berlaku sesuai dengan bentuk sediaan yang diajukan.
 - c. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
 - d. Surat perjanjian kontrak (khusus Obat Kontrak) yang masih berlaku.
 - e. Surat Keterangan dari pemberi lisensi yang menyatakan bahwa masih ada kerja sama antara pemberi lisensi dan penerima lisensi (Khusus Obat Lisensi).
 - f. Dokumen mutu terkini sebagai berikut:
 - Sertifikat analisis Zat Aktif.
 - Catatan bets Obat produksi terakhir disertai dengan sertifikat analisis Obat (maksimal dua tahun terakhir).
 - Laporan hasil uji bioekivalensi (BE) atau uji disolusi terbanding (UDT) untuk Zat Aktif yang dipersyaratkan uji BE/UDT.
 - Klarifikasi sumber bahan baku tertentu yang berasal dari hewan atau tumbuhan.
 - Surat pernyataan bahwa dalam proses pembuatan menggunakan atau tidak menggunakan bahan tertentu yang berasal dari babi.
 - Pemenuhan komitmen dari Registrasi sebelumnya.
 - g. Dokumen Informasi Produk dan Label, dilengkapi dengan foto Obat beserta kemasan yang beredar (*hard copy* dan *soft copy*).

6. Obat Impor
 - a. Surat izin Industri Farmasi Pendaftar.
 - b. Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dari produsen Obat dan/atau tempat pelulusan bets yang masih berlaku sesuai dengan bentuk sediaan yang diajukan.
 - c. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
 - d. Bukti pemasukan paling lama dua tahun terakhir.
 - e. Justifikasi impor.
 - f. CPP atau dokumen lain yang setara dari negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan bets.
 - g. Dokumen mutu terkini sebagai berikut:
 - Sertifikat analisis Zat Aktif dan Obat.
 - Laporan hasil uji bioekivalensi (BE) atau uji disolusi terbanding (UDT) untuk Zat Aktif yang dipersyaratkan uji BE/UDT.
 - Pemenuhan komitmen dari Registrasi sebelumnya.
 - h. Dokumen Informasi Produk dan Label, dilengkapi dengan foto Obat beserta kemasan yang beredar (*hard copy* dan *soft copy*).
 - i. Surat persetujuan tertulis terakhir dari industri farmasi atau pemilik produk di luar negeri dikecualikan untuk Pendaftar yang merupakan afiliasi dari perusahaan induk

7. Untuk Registrasi Ulang yang disertai dengan perubahan, kelengkapan dokumen mutu lainnya sesuai dengan jenis perubahan yang diajukan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN XVIII
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 24 TAHUN 2017
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

TATA CARA PENILAIAN KEMBALI

1. Kepala Badan memberitahukan secara tertulis kepada Pendaftar tentang Obat yang perlu dilakukan penilaian kembali.
2. Pendaftar yang Obatnya dinilai kembali diberikan kesempatan untuk menyerahkan data dan informasi yang terkini dan autentik guna menunjang Izin Edar Obat yang dinilai kembali.
3. Data sebagaimana dimaksud pada angka 2 harus diserahkan paling lambat enam bulan terhitung mulai tanggal pemberitahuan.
4. Apabila melewati batas waktu yang telah ditentukan pada angka 3, data dan informasi yang diserahkan Pendaftar tidak akan dipertimbangkan dan Izin Edar akan dibatalkan.
5. Terhadap data yang diserahkan Pendaftar, akan dilakukan penilaian kembali berdasarkan kriteria khasiat, keamanan, dan mutu yang telah ditetapkan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO