

Masukan kami terima paling lambat tanggal **31 Juli 2026** melalui e-mail: standardisasiobat@pom.go.id cc: subditskko@gmail.com]dengan menggunakan format masukan yang dapat diunduh pada <https://bit.ly/FormatKonblikPerBPOM>

RANCANGAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

Menimbang : a. bahwa untuk melindungi masyarakat dari peredaran obat yang tidak memenuhi persyaratan khasiat, keamanan, dan mutu, perlu pengaturan kriteria dan tata laksana registrasi obat;

b. bahwa ketentuan mengenai kriteria dan tata laksana registrasi obat sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 23 Tahun 2025 tentang Perubahan Kelima atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sudah tidak sesuai dengan kebutuhan hukum serta perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang obat sehingga perlu diganti;

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

Mengingat : 1. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2025 tentang Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2025 Nomor 98, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 7115);

2. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);

3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);

4. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit

- Menimbang : a. bahwa untuk melindungi masyarakat dari peredaran obat yang tidak memenuhi persyaratan khasiat, keamanan, dan mutu, perlu pengaturan kriteria dan tata laksana registrasi obat;
- b. bahwa ketentuan mengenai kriteria dan tata laksana registrasi obat sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 23 Tahun 2025 tentang Perubahan Kelima atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sudah tidak sesuai dengan kebutuhan hukum serta perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang obat sehingga perlu diganti;
- Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 611) sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 1 Tahun 2026 tentang Perubahan Kedua atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2026 Nomor 61)

MEMUTUSKAN:

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

BAB I
KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Registrasi Obat yang selanjutnya disebut Registrasi adalah prosedur pendaftaran dan evaluasi Obat untuk mendapatkan persetujuan edar.
2. Obat adalah bahan, paduan bahan, termasuk Produk Biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi, untuk manusia.
3. Produk Biologi adalah produk Obat yang mengandung bahan biologi yang berasal dari manusia, hewan atau mikroorganisme yang dibuat dengan cara konvensional atau melalui metode bioteknologi.
4. Izin Edar adalah bentuk persetujuan Registrasi untuk dapat diedarkan di wilayah Indonesia.
5. Persetujuan Penggunaan Darurat (*Emergency Use Authorization*) yang selanjutnya disingkat EUA adalah persetujuan penggunaan Obat selama kondisi

kedaruratan kesehatan masyarakat untuk Obat yang belum mendapatkan Izin Edar atau Obat yang telah mendapatkan Izin Edar dengan indikasi penggunaan yang berbeda/indikasi baru.

6. Pelaku Usaha adalah badan usaha yang didirikan dan berkedudukan dalam wilayah hukum negara Indonesia serta memiliki kewenangan membuat Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengajukan permohonan Registrasi.
7. Pemilik Izin Edar adalah Pelaku Usaha yang telah mendapatkan Izin Edar untuk Obat yang diajukan Registrasi.
8. Penandaan adalah informasi lengkap mengenai keamanan, khasiat, dan cara pemberian serta informasi lain yang berhubungan dengan produk yang dicantumkan pada label dan/atau informasi produk yang disertakan pada kemasan Obat.
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 nonklinik dan uji klinik, dan informasi lain yang dianggap perlu serta berfungsi sebagai sumber informasi bagi tenaga 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. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin sesuai peraturan perundang-undangan untuk melakukan kegiatan pembuatan Obat atau bahan Obat.
14. Registrasi Baru adalah Registrasi untuk Obat yang belum mendapatkan Izin Edar di Indonesia.
15. Registrasi Variasi adalah Registrasi perubahan pada aspek administratif, khasiat, keamanan, mutu, dan/atau Penandaan yang telah memiliki Izin Edar di Indonesia.
16. Registrasi Variasi Major adalah Registrasi Variasi yang berpengaruh bermakna terhadap aspek khasiat, keamanan dan/atau mutu Obat
17. Registrasi Variasi Minor adalah Registrasi Variasi yang tidak termasuk kategori Registrasi Variasi Major maupun Registrasi Variasi Notifikasi.
18. 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.

19. Registrasi Ulang adalah Registrasi perpanjangan masa berlaku Izin Edar.
20. Cara Pembuatan Obat yang Baik yang selanjutnya disingkat CPOB adalah cara pembuatan Obat dan/atau bahan Obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu Obat dan/atau bahan Obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan.
21. Zat Aktif adalah komponen Obat yang mempunyai efek farmakologis.
22. Komposisi adalah susunan kualitatif dan kuantitatif Zat Aktif dalam Obat.
23. Formula adalah susunan kualitatif dan kuantitatif Zat Aktif dan eksipien dalam Obat.
24. Obat Baru adalah Obat dengan Zat Aktif baru, bentuk sediaan baru, kekuatan baru dan/atau kombinasi baru yang belum pernah disetujui di Indonesia.
25. Obat Generik adalah Obat yang mengandung Zat Aktif, komposisi, kekuatan, bentuk sediaan, rute pemberian yang sama dengan Obat originator yang sudah disetujui di Indonesia, memiliki khasiat, keamanan, dan mutu yang sama dengan Obat Originator, serta indikasi dan posologi yang sama atau tidak lebih dari Obat originator yang disetujui di Indonesia.
26. Obat Generik Bermerek adalah Obat Generik dengan nama dagang.
27. Obat Generik Pertama adalah Obat Generik yang pertama didaftarkan di Indonesia dengan Zat Aktif sama dengan Obat originator yang disetujui di Indonesia.
28. Obat Produksi Dalam Negeri adalah Obat yang dibuat atau dikemas primer pada fasilitas pembuatan Obat di Indonesia.
29. Pemberi Kontrak adalah Industri Farmasi atau lembaga yang melakukan pembuatan Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang melimpahkan pekerjaan pembuatan Obat berdasarkan kontrak.
30. Penerima Kontrak adalah Pelaku Usaha yang menerima pekerjaan pembuatan Obat berdasarkan kontrak.
31. 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.
32. 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.
33. Jalur Evaluasi Registrasi yang selanjutnya disebut Jalur Evaluasi adalah jangka waktu yang diperlukan untuk melakukan evaluasi Registrasi.
34. Hari adalah hari kerja.
35. 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 perizinan berusaha untuk menunjang kegiatan usaha berupa Izin Edar.
- (2) Untuk memperoleh Izin Edar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dilakukan Registrasi.
- (3) Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) diajukan oleh Pelaku Usaha kepada Kepala Badan.
- (4) Pelaku Usaha sebagaimana dimaksud pada ayat (3) meliputi:
 - a. Industri Farmasi yang melakukan kegiatan pembuatan Obat;
 - b. lembaga yang melakukan pembuatan Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan;
 - c. lembaga yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka;
 - d. rumah sakit yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka; atau
 - e. sarana atau laboratorium pengolahan sel dan/atau sel punca sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 3

- (1) Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) dikecualikan untuk:
 - a. pemasukan dan penggunaan Obat melalui mekanisme jalur khusus/*special access scheme*; dan
 - b. penggunaan Obat selama kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat.
- (2) Pemasukan dan penggunaan Obat melalui mekanisme jalur khusus/*special access scheme* sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (3) Penggunaan Obat selama kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b, dapat dilaksanakan melalui pemberian EUA.
- (4) Untuk memperoleh EUA sebagaimana dimaksud pada ayat (3), Pelaku Usaha harus melakukan Registrasi.
- (5) EUA sebagaimana dimaksud pada ayat (3) diberikan oleh Kepala Badan.

Bagian Kedua Kriteria

Pasal 4

- (1) Obat yang mendapat Izin Edar wajib memenuhi kriteria berikut:

- a. khasiat dan keamanan yang dibuktikan melalui uji nonklinis dan uji klinik atau bukti-bukti lain sesuai dengan status perkembangan ilmu pengetahuan;
 - b. mutu yang memenuhi standar dan/atau persyaratan yang ditetapkan, termasuk proses pembuatan sesuai dengan CPOB dan dilengkapi dengan bukti yang sah; dan
 - c. Penandaan 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), khusus Obat program kesehatan nasional, harus sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan oleh instansi pemerintah penyelenggara program kesehatan nasional.

Bagian Ketiga
Pelaku Usaha

Pasal 5

- (1) Pelaku Usaha mengajukan permohonan Registrasi untuk mendapatkan Izin Edar dengan menyerahkan dokumen Registrasi.
- (2) Pelaku Usaha yang mengajukan permohonan Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus memenuhi persyaratan CPOB sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan dan bentuk sediaan serta aktivitas pembuatan Obat yang akan diajukan.
- (3) Dikecualikan untuk Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi Obat Impor dan/atau Registrasi Obat yang dibuat berdasarkan kontrak, Pelaku Usaha harus memiliki 1 (satu) sertifikat CPOB yang masih berlaku.
- (4) Pengajuan Registrasi Obat Impor dan/atau Registrasi Obat yang dibuat berdasarkan kontrak sebagaimana dimaksud pada ayat (3) hanya dapat dilakukan oleh Pelaku Usaha sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (4) huruf a dan huruf b.
- (5) Dalam hal Pelaku Usaha belum memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2), Pelaku Usaha dapat menggunakan rekomendasi penggunaan fasilitas atau rekomendasi pemenuhan persyaratan CPOB sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai sertifikasi cara pembuatan obat yang baik dan cara distribusi obat yang baik.
- (6) Selain memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan ayat (3), dalam hal pengajuan permohonan Registrasi yang sebagian atau seluruh tahapan pembuatan Obat dilakukan di fasilitas pembuatan di luar wilayah Indonesia, Pelaku Usaha harus memiliki surat hasil penilaian pemenuhan persyaratan CPOB terhadap fasilitas pembuatan Obat Impor sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai penilaian pemenuhan persyaratan CPOB terhadap fasilitas pembuatan Obat Impor.
- (7) Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi sebagaimana

dimaksud pada ayat (1) wajib bertanggung jawab atas:

- a. khasiat, keamanan, dan mutu Obat selama beredar;
 - b. kebenaran dan keabsahan informasi yang tercantum dalam dokumen registrasi;
 - c. penerapan standar CPOB pada semua fasilitas pembuatan Obat yang terkait termasuk seluruh tahapan proses pembuatan Obat; dan
 - d. perubahan data atau informasi dan Penandaan yang sedang dalam proses Registrasi atau sudah memiliki Izin Edar.
- (8) Tanggung jawab Pelaku Usaha sebagaimana dimaksud pada ayat (7) harus dinyatakan secara tertulis dalam surat pernyataan bermeterai.
- (9) Surat pernyataan bermeterai sebagaimana dimaksud pada ayat (8) sesuai dengan format surat pernyataan sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Bagian Keempat Status Produksi

Paragraf 1 Klasifikasi Status Produksi Pasal 6

- (1) Obat berdasarkan status produksi terdiri atas:
 - a. Obat Produksi Dalam Negeri; dan
 - b. Obat Impor.
- (2) Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dibuat berdasarkan standar CPOB sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (3) Obat Produksi Dalam Negeri dan Obat Impor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat berupa:
 - a. produksi sendiri;
 - b. produksi berdasarkan kontrak; atau
 - c. produksi berdasarkan Lisensi.

Pasal 7

- (1) Obat yang diproduksi berdasarkan kontrak sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 ayat (3) huruf b merupakan Obat yang seluruh tahapan pembuatan atau sebagian tahapan pembuatan dilimpahkan berdasarkan kontrak oleh Pemberi Kontrak kepada Penerima Kontrak.
- (2) Formula Obat yang diproduksi berdasarkan kontrak sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa:
 - a. Formula dari Pemberi Kontrak; atau
 - b. Formula dari Penerima Kontrak.
- (3) Obat yang diproduksi berdasarkan kontrak sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat diproduksi pada lebih dari 1 (satu) tempat pembuatan dengan memberikan justifikasi yang menyatakan kapasitas fasilitas pembuatan yang tersedia belum memenuhi kebutuhan di dalam negeri.
- (4) Dalam hal Obat Impor yang diproduksi berdasarkan

kontrak sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dapat dibuat pada lebih dari 1 (satu) tempat pembuatan jika Obat diluluskan oleh Industri Farmasi yang sama dan memenuhi ketentuan Obat Impor.

- (5) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud ayat (4) untuk Obat yang digunakan dalam kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat atau Obat untuk bencana, kejadian luar biasa, wabah, atau krisis kesehatan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (6) Obat yang diproduksi berdasarkan kontrak sebagaimana dimaksud pada ayat (3) harus memiliki mutu yang sama, meliputi Formula dan spesifikasi produk.
- (7) Pelaku Usaha yang melakukan Registrasi Obat yang diproduksi berdasarkan kontrak sebagaimana dimaksud pada ayat (1), selain harus memenuhi persyaratan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (2), juga harus memiliki dokumen perjanjian kontrak yang masih berlaku.

Pasal 8

- (1) Obat yang diproduksi berdasarkan kontrak sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 ayat (3) huruf b hanya dapat diregistrasi oleh:
 - a. Pelaku Usaha sebagai Pemberi Kontrak; atau
 - b. Pelaku Usaha yang memiliki perjanjian kerja sama dengan pemilik produk di luar negeri untuk Obat Impor.
- (2) Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak bertanggung jawab terhadap aspek khasiat, keamanan, dan mutu Obat yang dikontrakkan.
- (3) Penerima Kontrak sebagaimana dimaksud pada ayat (2) harus memiliki Sertifikat CPOB yang masih berlaku sesuai dengan bentuk sediaan dan aktivitas pembuatan Obat yang dikontrakkan.
- (4) Penerima Kontrak tidak dapat mengalihkan pembuatan Obat yang dikontrakkan kepada pihak ketiga.

Pasal 9

- (1) Obat yang diproduksi berdasarkan Lisensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 ayat (3) huruf c, hanya dapat diregistrasikan oleh Pelaku Usaha yang telah mendapatkan penunjukan dari pemberi Lisensi.
- (2) Pemberian Izin Edar terhadap Registrasi Obat yang diproduksi berdasarkan Lisensi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Paragraf 2

Obat Produksi Dalam Negeri

Pasal 10

Obat Produksi Dalam Negeri sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 ayat (1) huruf a merupakan Obat yang paling sedikit

dikemas primer di Indonesia.

Paragraf 3
Obat Impor

Pasal 11

Obat Impor sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 ayat (1) huruf b yang diregistrasi diutamakan untuk:

- a. Obat program kesehatan nasional;
- b. Obat penemuan baru; dan/atau
- c. Obat yang dibutuhkan tetapi belum dapat diproduksi di dalam negeri.

Pasal 12

Obat program kesehatan nasional sebagaimana dimaksud dalam Pasal 11 huruf a ditetapkan oleh kementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan sebagai penyelenggara program kesehatan nasional.

Pasal 13

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

Pasal 14

- (1) Obat yang dibutuhkan tetapi belum dapat diproduksi di dalam negeri sebagaimana dimaksud dalam Pasal 11 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 serius dan langka (*Orphan Drug*) di Indonesia;
 - d. Obat untuk kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat; atau
 - e. Obat untuk bencana, kejadian luar biasa, wabah, atau krisis kesehatan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dilengkapi dengan justifikasi.

Pasal 15

- (1) Obat Impor sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 ayat (1) huruf b hanya dapat diregistrasi oleh Pelaku Usaha sebagaimana tercantum dalam Pasal 5 ayat (4) yang memiliki surat penunjukkan dari pemilik produk di luar negeri.
- (2) Selain ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Pelaku Usaha harus memiliki perjanjian kerja sama dengan pemilik produk di luar negeri.
- (3) Dalam hal pemilik produk di luar negeri menunjuk lebih dari 1 (satu) Pelaku Usaha di Indonesia, Obat Impor yang diregistrasi harus memiliki:
 - a. nama produk yang berbeda sesuai ketentuan pedoman umum nama Obat sebagaimana tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini; dan
 - b. mutu yang sama, meliputi Formula dan spesifikasi produk.
- (4) Dalam hal pemilik produk di luar negeri menunjuk lebih dari 1 (satu) Pelaku Usaha di Indonesia, Registrasi harus dilengkapi dengan surat pernyataan bermeterai yang menyatakan tidak ada keberatan dari Pelaku Usaha lainnya di Indonesia.
- (5) Perjanjian kerja sama sebagaimana dimaksud pada ayat (2) harus mencantumkan masa berlaku kerja sama.
- (6) Dalam hal Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) terdapat perubahan pemilik Izin Edar, maka Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi selaku pemilik Izin Edar baru harus menyerahkan surat pernyataan tidak keberatan tertulis atas pengalihan kepemilikan dari Pemilik Izin Edar lama.
- (7) Pemilik produk di luar negeri sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (2) merupakan badan usaha pemegang Lisensi atau penerima Lisensi yang dibuktikan dengan dokumen sah sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 16

- (1) Obat Impor sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 ayat (1) huruf b harus dilakukan alih teknologi untuk dapat diproduksi di dalam negeri.
- (2) Alih teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikecualikan untuk Obat penemuan baru sebagaimana dimaksud dalam Pasal 11 huruf b.
- (3) Alih teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan pengalihan kemampuan memanfaatkan dan menguasai ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang pembuatan Obat untuk dapat diproduksi di dalam negeri.
- (4) Alih teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dapat berupa:
 - a. pengembangan produk;
 - b. teknik dan metode/proses pembuatan; dan/ atau

- c. pengawasan mutu.
- (5) Pengawasan mutu sebagaimana dimaksud pada ayat (4) huruf c termasuk metode analisa.
 - (6) Alih teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat diberikan kepada perwakilan industri farmasi luar negeri di Indonesia atau Pelaku Usaha berdasarkan kesepakatan antara pemilik dan penerima teknologi sesuai ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (4).
 - (7) Kesepakatan antara pemilik dan penerima teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (6) termasuk peta jalan pelaksanaan alih teknologi.
 - (8) Alih teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat dilakukan secara bertahap.
 - (9) Alih teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) paling lama dalam jangka waktu 5 (lima) tahun atau sesuai peta jalan pelaksanaan alih teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (7) harus sudah dapat diproduksi di dalam negeri.

Paragraf 4
Obat Khusus Ekspor

Pasal 17

- (1) Obat Produksi Dalam Negeri dan Obat Impor sebagaimana dimaksud dalam Pasal 6 ayat (1) dapat ditujukan untuk Obat khusus ekspor.
- (2) Obat khusus ekspor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilarang diedarkan di wilayah Indonesia.
- (3) Ketentuan mengenai kelengkapan dokumen registrasi Obat khusus ekspor sesuai dengan ketentuan sebagaimana tercantum dalam Lampiran III yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (4) Dalam hal terdapat perubahan terhadap Obat khusus ekspor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) yang telah disetujui, Pelaku Usaha dapat mengajukan perubahan sebagai Registrasi Baru Obat khusus ekspor.

Bagian Kelima
Obat Narkotika

Pasal 18

- (1) Registrasi narkotika hanya dapat dilakukan oleh Pelaku Usaha yang memiliki perizinan berusaha untuk memproduksi Narkotika sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Narkotika sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan Obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman, baik sintetis maupun semi sintetis, 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

- peraturan perundang-undangan mengenai narkotika.
- (3) Registrasi narkotika sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan persyaratan dan tata laksana Registrasi sebagaimana diatur dalam Peraturan Badan ini.

Bagian Keenam
Obat yang Dilindungi Paten

Pasal 19

- (1) Obat yang dilindungi paten di Indonesia hanya dapat diregistrasi oleh Pelaku Usaha pemegang paten yang dibuktikan dengan dokumen penggunaan hak paten sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), untuk Registrasi Obat Generik Pertama yang masih dilindungi paten di Indonesia dapat diregistrasi oleh Pelaku Usaha yang bukan pemegang paten sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (3) Pelaku Usaha sebagaimana dimaksud pada ayat (2), harus menyerahkan surat pernyataan bertanggung jawab penuh atas Registrasi Obat yang masih dilindungi paten.
- (4) Izin Edar terhadap pengajuan Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (2) dapat diterbitkan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (5) Obat yang telah memiliki Izin Edar sebagaimana dimaksud pada ayat (4) hanya dapat diedarkan setelah habis masa perlindungan paten sebagaimana tercantum pada persetujuan Izin Edar sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Bagian Ketujuh
Nama Obat

Pasal 20

- (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) Dalam hal nama generik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a belum tercantum dalam *International Nonproprietary Names Modified* yang ditetapkan Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) atau belum ditetapkan dalam program kesehatan nasional, nama generik dapat menggunakan nama lain yang berlaku secara internasional.

- (4) Nama Obat dengan nama generik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a, hanya dapat digunakan untuk Obat yang diproduksi di dalam negeri.
- (5) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (4), untuk produk biosimilar harus menggunakan nama Obat dengan nama dagang.
- (6) Nama dagang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b merupakan nama yang diberikan oleh Pelaku Usaha sebagai identitas Obat.
- (7) Pemberian nama dagang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b berdasarkan kajian mandiri dan menjadi tanggung jawab Pelaku Usaha.
- (8) Kajian mandiri sebagaimana dimaksud pada ayat (6) sesuai ketentuan pedoman umum nama Obat sebagaimana tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (9) Dalam hal kajian mandiri sebagaimana dimaksud pada ayat (8) tidak sesuai, usulan nama Obat tersebut tidak dapat disetujui.
- (10) Nama dagang untuk Obat bebas dan Obat bebas terbatas yang mengandung paling sedikit satu Zat Aktif yang sama dan kelas terapi yang sama dapat menggunakan nama dagang yang sama sebagai nama payung.
- (11) Dalam hal ada pihak lain yang lebih berhak atas nama Obat yang tercantum dalam Izin Edar sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan, Pelaku Usaha wajib mengganti nama Obat.

BAB III KATEGORI REGISTRASI

Bagian Kesatu Kategori

Pasal 21

- (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. Registrasi Obat Baru dan Produk Biologi; dan
 - b. Registrasi Obat Generik dan Obat Generik Bermerek.
- (3) Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b terdiri atas:
 - a. Registrasi Variasi Major;
 - b. Registrasi Variasi Minor; dan
 - c. Registrasi Variasi Notifikasi.
- (4) Registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) untuk Obat berupa sel, sel punca, dan/atau produk terapi *advanced* dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 22

- (1) Registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 21 ayat (1) dapat berupa:
 - a. Registrasi Obat Baru;
 - b. Registrasi Produk Biologi; dan
 - c. Registrasi Obat Generik.
- (2) Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dan huruf b termasuk:
 - a. Registrasi Obat yang telah melalui proses penilaian Obat pengembangan baru;
 - b. Registrasi Obat untuk Obat yang belum ada atau kurangnya pilihan terapi lain yang aman dan efektif (*unmet medical needs*); dan
 - c. Registrasi Obat yang berdasarkan justifikasi diindikasikan untuk penyakit serius dan langka (*orphan drug*).

Pasal 23

- (1) Registrasi Obat Baru dan Registrasi Obat Generik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 22 ayat (1) huruf a dan huruf c termasuk Registrasi radiofarmaka.
- (2) Radiofarmaka sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan senyawa kimia yang mengandung radioisotop dan memenuhi persyaratan farmakologis yang digunakan dalam diagnostik, terapi, dan penelitian medik klinis di kedokteran nuklir.
- (3) Radiofarmaka sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dapat berupa:
 - a. radiofarmaka siap pakai termasuk *Positron Emmision Tomography (PET)*;
 - b. kit untuk persiapan radiofarmaka;
 - c. generator radionuklida;
 - d. prekursor radionuklida; dan
 - e. sediaan lain sesuai dengan perkembangan ilmu dan teknologi.

Pasal 24

- (1) Produk Biologi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 22 ayat (1) huruf b dapat berupa:
 - a. enzim;
 - b. antibodi monoklonal;
 - c. hormon;
 - d. produk terapi *advanced*;
 - e. vaksin;
 - f. produk Obat derivat plasma;
 - g. produk rekombinan DNA;
 - h. immunosera;
 - i. sekretom;
 - j. vesikel ekstraseluler; dan
 - k. produk turunan sel yang tidak mengandung sel.
- (2) Produk terapi *advanced* sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf d dapat berupa:
 - a. produk Obat terapi sel somatik;
 - b. produk rekayasa jaringan; dan
 - c. produk Obat terapi gen.

- (3) Produk Biologi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat dibuat melalui metode:
 - a. konvensional; atau
 - b. bioteknologi.
- (4) Pembuatan Produk Biologi melalui metode konvensional sebagaimana dimaksud pada ayat (3) huruf a dapat berupa ekstraksi, fraksinasi, reproduksi, dan kultivasi.
- (5) Pembuatan Produk Biologi melalui metode bioteknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (3) huruf b dapat berupa fermentasi, rekayasa genetika, dan kloning.
- (6) Dalam hal Produk Biologi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) memiliki profil khasiat, keamanan, dan mutu yang similar atau serupa dengan Produk Biologi yang telah disetujui, Produk Biologi merupakan produk biosimilar.

Bagian Kedua Registrasi Obat Pengembangan Baru

Pasal 25

- (1) Obat yang dikembangkan dan dibuat di Indonesia dan/atau di luar negeri dan digunakan dalam tahapan uji klinik di Indonesia harus melalui penilaian Obat pengembangan baru.
- (2) Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diajukan Registrasi sesuai dengan Pasal 22 ayat (2) huruf a.
- (3) Penilaian Obat pengembangan baru sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai tata laksana persetujuan obat pengembangan baru.

Bagian Ketiga Registrasi *Orphan Drug*

Pasal 26

- (1) Registrasi *orphan drug* sebagaimana dimaksud dalam Pasal 22 ayat (2) huruf c ditujukan untuk Obat atau Produk Biologi yang digunakan untuk mengobati penyakit serius dengan prevalensi langka.
- (2) Penyakit dengan prevalensi langka sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan penyakit yang diderita oleh kurang dari 200.000 (dua ratus ribu) orang di Indonesia.

Bagian Keempat Registrasi Obat Generik

Pasal 27

- (1) Registrasi Obat Generik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 22 ayat (1) huruf c termasuk Registrasi Obat

- Generik Pertama.
- (2) Seluruh tahapan pembuatan produk jadi Obat Generik dilakukan di dalam negeri.
 - (3) Ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dikecualikan untuk Obat Generik yang memenuhi ketentuan Obat Impor sebagaimana dimaksud dalam Pasal 11 huruf a dan huruf c.
 - (4) Dalam hal Obat Generik dengan nama generik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 20 ayat (2), Obat harus dibuat di dalam negeri
 - (5) Dalam hal Pelaku Usaha sudah memiliki Obat Generik Bermerek dengan Zat Aktif yang sama, Obat Generik yang diregistrasi harus dibuat dengan Formula, sumber bahan baku, spesifikasi Obat, mutu, proses produksi, dan menggunakan fasilitas produksi yang sama.
 - (6) Fasilitas produksi yang sama sebagaimana dimaksud pada ayat (5) dikecualikan untuk fasilitas pengemasan primer berupa blister, strip, atau botol.
 - (7) Spesifikasi Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (5) meliputi:
 - a. ukuran;
 - b. bentuk;
 - c. warna;
 - d. aroma; dan
 - e. rasa.

BAB IV TATA LAKSANA REGISTRASI

Bagian Kesatu Umum

Paragraf 1 Registrasi

Pasal 28

- (1) Obat yang diajukan permohonan Registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (1) dapat dilakukan tahapan praregistrasi.
- (2) Tahapan praregistrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan untuk penapisan meliputi penentuan:
 - a. kategori Registrasi;
 - b. Jalur Evaluasi;
 - c. biaya evaluasi; dan
 - d. dokumen Registrasi.
- (3) Ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan untuk:
 - a. Registrasi Obat Baru;
 - b. Registrasi Produk Biologi termasuk produk biosimilar;
 - c. Registrasi Obat Generik termasuk Obat Generik Pertama yang memerlukan uji klinik termasuk uji bioekivalensi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai uji

biokivalensi;

- d. Registrasi Variasi Major yang memerlukan data uji klinik termasuk uji bioekivalensi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai uji biokivalensi; atau
- e. Registrasi Variasi untuk perubahan yang tidak termasuk ke dalam jenis Registrasi Variasi sebagaimana tercantum dalam Lampiran XII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 29

- (1) Permohonan Registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (1) diajukan oleh Pelaku Usaha kepada Kepala Badan melalui sistem elektronik Registrasi yang dapat diakses melalui laman resmi pelayanan Registrasi Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- (2) Sistem elektronik Registrasi Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) mengacu pada format ASEAN *Common Technical Dossier* (ACTD).
- (3) Permohonan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diajukan sesuai dengan petunjuk penggunaan sistem elektronik Registrasi yang dapat diakses melalui sistem elektronik Registrasi.

Pasal 30

- (1) Terhadap permohonan Registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 (ayat) 1 dan tahapan praregistrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 28 ayat (1), dikenai biaya sebagai penerimaan negara bukan pajak sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Biaya sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dibayarkan melalui sistem pembayaran elektronik paling lama 10 (sepuluh) Hari terhitung sejak tanggal surat perintah bayar diterbitkan.

Paragraf 2

Dokumen Registrasi

Pasal 31

- (1) Dokumen Registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 29 ayat (3) terdiri atas:
 - a. bagian I: dokumen administratif dan Penandaan;
 - b. bagian II: dokumen mutu;
 - c. bagian III: dokumen nonklinik; dan
 - d. bagian IV: dokumen klinik.
- (2) Dokumen Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.
- (3) Dokumen Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat disusun berdasarkan format *ASEAN Common Technical Dossier* (ACTD) atau format *International*

Council for Harmonisation Common Technical Dossier (ICH CTD).

- (4) Dalam hal dokumen Registrasi menggunakan format ICH CTD, dokumen Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) ditempatkan ke dalam bagian yang sesuai pada ACTD sebagaimana dimaksud pada ayat (3).
- (5) Dokumen Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan dokumen rahasia yang dipergunakan terbatas hanya untuk keperluan evaluasi oleh evaluator yang berwenang.
- (6) Dokumen administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a mengacu sebagaimana tercantum dalam Lampiran IV yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (7) Dokumen mutu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b sesuai ketentuan sebagaimana tercantum dalam Lampiran V yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (8) Dokumen nonklinik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c sesuai ketentuan sebagaimana tercantum dalam Lampiran VI yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (9) Dokumen klinik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf d sesuai ketentuan sebagaimana tercantum dalam Lampiran VII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 32

- (1) Dokumen Penandaan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 31 ayat (1) huruf a terdiri atas:
 - a. Informasi Produk; dan
 - b. Label.
- (2) Informasi Produk sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a terdiri atas:
 - a. Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur; dan
 - b. Informasi Produk untuk Pasien.

Pasal 33

- (1) Untuk golongan Obat tanpa resep dokter, dokumen Penandaan berupa Label sebagaimana dimaksud dalam Pasal 32 ayat (1) huruf b dan Informasi Produk untuk Pasien sebagaimana dimaksud dalam Pasal 32 ayat (2) huruf b.
- (2) Informasi Produk untuk Pasien sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dicantumkan dalam bentuk cetak pada kemasan terkecil yang diterima oleh pasien dan/atau dalam bentuk elektronik, serta harus jelas terbaca selama penggunaan Obat.
- (3) Informasi Produk untuk Pasien pada kemasan terkecil sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dapat menjadi satu dengan informasi pada Label.
- (4) Dalam hal kemasan terkecil tidak dapat memuat seluruh Informasi Produk untuk Pasien dan jelas terbaca, Informasi Produk untuk Pasien harus disediakan dalam

bentuk cetak terpisah yang melekat kuat atau disertakan pada kemasan terkecil.

- (5) Dalam hal Informasi Produk untuk Pasien sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dicantumkan dalam bentuk elektronik, Informasi Produk untuk Pasien yang tercetak pada kemasan terkecil sebagaimana dimaksud pada ayat (2) paling sedikit harus mencantumkan informasi sebagaimana tercantum dalam Lampiran VIII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (6) Informasi Produk berupa Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur dan Informasi Produk untuk Pasien sebagaimana dimaksud dalam Pasal 32 ayat (2) huruf a dan huruf b untuk golongan Obat dengan resep dokter dicantumkan dalam bentuk cetak dan/atau elektronik.
- (7) Informasi Produk untuk Pasien sebagaimana dimaksud dalam Pasal 32 ayat (2) huruf b untuk Obat dengan resep dokter mengacu pada Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (8) Pencantuman informasi pada Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur dan Informasi Produk untuk Pasien sesuai dengan standar informasi Obat yang ditetapkan oleh Kepala Badan.
- (9) Dokumen Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur dan Informasi Produk untuk Pasien sebagaimana dimaksud dalam Pasal 32 ayat (2) huruf a dan huruf b paling sedikit harus mencantumkan informasi sebagaimana tercantum dalam Lampiran IX yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (10) Dalam hal Obat digunakan pada kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat, Informasi Produk berupa *Fact Sheet* yang mencantumkan informasi sebagaimana dimaksud pada ayat (9) dengan penambahan pencantuman masa simpan (*shelf life*) serta informasi khasiat dan keamanan yang bersifat dinamis sesuai bukti terbaru.

Pasal 34

- (1) Informasi Produk untuk Pasien sebagaimana dimaksud dalam Pasal 32 ayat (2) huruf b harus menggunakan bahasa Indonesia 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 dalam bahasa Indonesia.
- (4) Ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikecualikan untuk Obat khusus ekspor.

Pasal 35

- (1) Dalam hal Obat mencantumkan Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur dan Informasi Produk untuk Pasien sebagaimana dimaksud dalam Pasal 32 ayat (2) huruf a dan huruf b dalam bentuk elektronik, Pelaku Usaha wajib memastikan informasi pada Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur dan Informasi Produk untuk Pasien merupakan informasi yang sudah disetujui oleh Kepala Badan.
- (2) Ketentuan lebih lanjut mengenai pencantuman dan akses Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur dan Informasi Produk untuk Pasien dalam bentuk elektronik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan pedoman yang ditetapkan oleh Kepala Badan.

Pasal 36

- (1) Label sebagaimana dimaksud dalam Pasal 32 ayat (1) huruf b merupakan informasi yang terdapat pada etiket, blister/strip, ampul/vial, *catch cover*/amplop, dan bungkus luar.
- (2) Label sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus mencantumkan informasi sesuai dengan informasi minimal yang harus dicantumkan pada Label sebagaimana tercantum dalam Lampiran VIII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (3) Pencantuman Label sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dilakukan sedemikian rupa sehingga tidak mudah lepas dari kemasan, luntur atau rusak, serta terletak pada bagian kemasan yang mudah untuk dilihat dan dibaca.

Bagian Kedua Praregistrasi

Pasal 37

Permohonan registrasi melalui tahapan praregistrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 28 ayat (1) diajukan dengan mengunggah dokumen sebagaimana tercantum dalam Lampiran X yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 38

- (1) Hasil praregistrasi diterbitkan dalam jangka waktu paling lama 40 (empat puluh) Hari terhitung sejak diterimanya permohonan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 37.
- (2) Dalam hal pengajuan praregistrasi Obat dengan persetujuan Izin Edar berupa EUA, hasil praregistrasi diterbitkan dalam jangka waktu paling lama 6 (enam) jam terhitung sejak diterimanya permohonan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 37.
- (3) Hasil praregistrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1)

bersifat mengikat dan berlaku selama 12 (dua belas) bulan sejak tanggal diterbitkan.

- (4) Dalam hal permohonan praregistrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 37 belum lengkap atau belum sesuai, Kepala Badan menyampaikan permintaan tambahan data melalui sistem elektronik Registrasi kepada Pelaku Usaha.
- (5) Dalam hal Pelaku Usaha diberikan surat permintaan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (4), perhitungan jangka waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (2) dihentikan (*clock off*) sampai Pelaku Usaha menyampaikan tambahan data yang diminta.
- (6) Tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (5) disampaikan paling lama 20 (dua puluh) Hari terhitung sejak tanggal surat permintaan tambahan data.
- (7) Perhitungan waktu evaluasi akan dilanjutkan (*clock on*) setelah Pelaku Usaha menyerahkan tambahan data secara lengkap.
- (8) Dalam hal Pelaku Usaha tidak dapat menyampaikan tambahan data dalam jangka waktu paling lama 20 (dua puluh) Hari sebagaimana dimaksud pada ayat (6), Pelaku Usaha dapat mengajukan perpanjangan pemenuhan tambahan data 1 (satu) kali dengan dilengkapi justifikasi.
- (9) Perpanjangan penyampaian tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (8) disampaikan paling lama 20 (dua puluh) Hari terhitung sejak tanggal surat persetujuan perpanjangan tambahan data.
- (10) Dalam hal Pelaku Usaha tidak dapat memenuhi tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (8) dan ayat (9), praregistrasi ditolak dan biaya yang sudah dibayarkan tidak dapat ditarik kembali.

Bagian Ketiga

Jalur Evaluasi

Pasal 39

- (1) Jalur Evaluasi Registrasi Baru, terdiri atas:
 - a. Registrasi Obat Generik untuk EUA paling lama 5 (lima) Hari;
 - b. Registrasi Obat khusus ekspor paling lama 7 (tujuh) Hari;
 - c. Registrasi Obat Baru dan Produk Biologi untuk EUA paling lama 20 (dua puluh) Hari;
 - d. Registrasi pertama Obat pengembangan baru dengan investasi di Indonesia paling lama 50 (lima puluh) Hari;
 - e. Registrasi pertama Obat Generik Pertama dengan investasi di Indonesia paling lama 75 (tujuh puluh lima) Hari.
 - f. Registrasi Baru untuk Obat dan Produk Biologi Baru yang telah disetujui paling sedikit di 1 (satu) negara dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik paling lama 90 (sembilan puluh) Hari;
 - g. Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi yang

diindikasikan untuk terapi penyakit serius yang mengancam nyawa manusia (*life saving*), mudah menular kepada orang lain, dan/atau belum ada atau kurangnya pilihan terapi lain yang aman dan efektif paling lama 100 (seratus) Hari;

- h. Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi yang berdasarkan justifikasi diindikasikan untuk penyakit serius dan langka (*orphan drug*) di Indonesia paling lama 100 (seratus) Hari;
- i. Registrasi Baru Obat Baru, Produk Biologi, Obat Generik, dan Obat Generik Bermerek ditujukan untuk program kesehatan nasional yang dilengkapi dengan dokumen penunjang kebutuhan program paling lama 100 (seratus) Hari;
- j. Registrasi Baru Obat Baru, Produk Biologi, Obat Generik, dan Obat Generik Bermerek yang dilengkapi dengan hasil prakualifikasi Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) paling lama 100 (seratus) Hari
- k. Registrasi pertama Obat Baru dan Produk Biologi dengan investasi di Indonesia paling lama 100 (seratus) Hari;
- l. Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi yang telah melalui proses Obat pengembangan baru, dan paling sedikit 1 (satu) uji klinik dilakukan di Indonesia paling lama 100 (seratus) Hari;
- m. Registrasi Baru Obat Generik yang memiliki Formula, sumber bahan baku, spesifikasi Obat, mutu, proses produksi, dan menggunakan fasilitas produksi yang sama dengan Obat Generik Bermerek yang telah disetujui atau sebaliknya paling lama 100 (seratus) Hari;
- n. Registrasi Baru peralihan dari EUA menjadi Izin Edar paling lama 100 (seratus) Hari;
- o. Registrasi Baru Obat Generik dan Obat Generik Bermerek yang tidak termasuk dalam Jalur Evaluasi 100 (seratus) Hari paling lama 150 (seratus lima puluh) Hari; dan
- p. Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi yang tidak termasuk dalam Jalur Evaluasi Registrasi 100 (seratus) Hari dan 90 (sembilan puluh) Hari paling lama 300 (tiga ratus) Hari.

(2) Jalur Evaluasi Registrasi Variasi, terdiri atas:

- a. Registrasi Variasi Major indikasi baru/posologi baru untuk EUA Obat Baru dan Produk Biologi paling lama 20 (dua puluh) Hari;
- b. Registrasi Variasi Obat Baru dan Produk Biologi terkait mutu yang telah disetujui paling sedikit di 1 (satu) negara dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik paling lama 75 (tujuh puluh lima) Hari;
- c. Registrasi Variasi Major indikasi baru/posologi baru untuk Obat dan Produk Biologi baru yang telah disetujui paling sedikit di 1 (satu) negara dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik paling lama

- 90 (sembilan puluh) Hari;
- d. Registrasi Variasi Major Obat Baru, Produk Biologi, dan Obat Generik terkait mutu dan Informasi Produk paling lama 100 (seratus) Hari;
 - e. Registrasi Variasi Major indikasi baru/posologi baru untuk Obat yang ditujukan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf g sampai dengan huruf i pada Registrasi Obat Baru dan Produk Biologi paling lama 100 (seratus) Hari;
 - f. Registrasi Variasi Major indikasi baru/posologi baru Obat Baru dan Produk Biologi yang tidak termasuk dalam Jalur Evaluasi 90 (sembilan puluh) Hari dan 100 (seratus) Hari paling lama 300 (tiga ratus) Hari.
 - g. Registrasi Variasi Minor paling lama 40 (empat puluh) Hari; dan
 - h. Registrasi Variasi Notifikasi paling lama 20 (dua puluh) Hari.
- (3) Jalur Evaluasi Registrasi Ulang paling lama 10 (sepuluh) Hari;
 - (4) Investasi di Indonesia sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf d, huruf e, dan huruf k merupakan investasi dalam bentuk membangun fasilitas produksi Obat yang baru di Indonesia.
 - (5) Registrasi pertama sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf d, huruf e, dan huruf k merupakan Registrasi produk pertama pada fasilitas yang diinvestasikan sebagaimana dimaksud pada ayat (4).

Bagian Keempat
Registrasi Baru

Pasal 40

Kelengkapan dokumen Registrasi Baru sesuai ketentuan sebagaimana tercantum dalam Lampiran XI yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Bagian Kelima
Registrasi Variasi

Pasal 41

- (1) Perubahan terhadap Obat yang telah mendapatkan Izin Edar harus diajukan kepada Kepala Badan melalui Registrasi Variasi.
- (2) Perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat berupa perubahan aspek administratif, khasiat, keamanan, mutu, dan/atau Penandaan.
- (3) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2), untuk perubahan Komposisi dan bentuk sediaan harus diajukan kepada Kepala Badan melalui permohonan Registrasi Baru.
- (4) Perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) hanya dapat dilaksanakan setelah mendapatkan persetujuan dari Kepala Badan.

- (5) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (4), untuk Registrasi Variasi Notifikasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 21 ayat (3) huruf c, Pelaku Usaha harus melakukan perubahan dan wajib melaporkan kepada Kepala Badan paling lama 6 (enam) bulan sejak dilakukan perubahan.
- (6) Kelengkapan dokumen Registrasi Variasi sesuai dengan perubahan yang diajukan sesuai ketentuan sebagaimana tercantum dalam Lampiran XII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (7) Dalam hal perubahan yang diajukan tidak tercantum dalam Lampiran XII sebagaimana dimaksud pada ayat (6), kategori dan kelengkapan dokumen Registrasi Variasi sesuai dengan hasil praregistrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 28 ayat (3) huruf e.

Pasal 42

- (1) Dalam hal perubahan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 41 ayat (5) yang dilaporkan tidak sesuai dengan jenis perubahan sebagaimana tercantum dalam Lampiran XII, Registrasi Variasi Notifikasi tersebut ditolak dan Pelaku Usaha harus melakukan Registrasi sesuai dengan kategori Registrasi Variasi yang ditetapkan.
- (2) Pelaksanaan perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan melalui mekanisme pengendalian perubahan.
- (3) Terhadap perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dapat dilakukan verifikasi setempat dan Pelaku Usaha harus dapat menunjukkan dokumentasi terkait perubahan yang diajukan.
- (4) Dalam hal hasil verifikasi tidak sesuai dengan jenis Registrasi Variasi Notifikasi yang dilaporkan, Pelaku Usaha dapat dikenai sanksi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Bagian Keenam Registrasi Ulang

Pasal 43

- (1) Dalam hal masa berlaku Izin Edar akan berakhir dan Obat masih akan dibuat, diimpor, dan/atau diedarkan, Pelaku Usaha wajib mengajukan permohonan Registrasi Ulang untuk memperpanjang masa berlaku Izin Edar.
- (2) Pelaku Usaha yang mengajukan permohonan Registrasi Ulang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus menyampaikan permohonan sesuai dengan ketentuan sebagai berikut:
 - a. paling cepat 12 (dua belas) bulan sebelum masa berlaku Izin Edar berakhir; atau
 - b. paling lambat 5 (lima) bulan sebelum masa berlaku Izin Edar berakhir.
- (3) Kelengkapan dokumen Registrasi Ulang sesuai ketentuan sebagaimana tercantum dalam Lampiran XIII

yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

- (4) Perpanjangan masa berlaku Izin Edar sebagai persetujuan atas permohonan Registrasi Ulang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berlaku sejak berakhir masa Izin Edar yang lama.
- (5) Dalam hal Registrasi Ulang terdapat perubahan, Registrasi Ulang diproses tanpa menunggu persetujuan Registrasi Variasi.
- (6) Dalam hal terdapat standar dan/atau persyaratan terbaru yang menggantikan standar/persyaratan sebelumnya, Registrasi Ulang diproses sesuai dengan kategori Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 21 ayat (3).
- (7) Standar dan/ atau persyaratan terbaru sebagaimana dimaksud pada ayat (6) dapat berupa standar dan/ atau persyaratan mutu sesuai farmakope terkini.
- (8) Obat yang tidak diregistrasi ulang sampai dengan jangka waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (2), Obat diajukan kembali sebagai Registrasi Baru dengan mengikuti tata cara sebagaimana diatur dalam Pasal 28 sampai dengan Pasal 40.
- (9) Dalam hal atas permohonan Registrasi Ulang telah dilakukan sesuai ketentuan dan masa berlaku Izin Edar telah habis, Pelaku Usaha tetap dapat melakukan kegiatan pembuatan, importasi dan peredaran Obat sesuai dengan persetujuan Izin Edar lama, dengan memperhatikan aspek pemenuhan terhadap khasiat, keamanan, mutu dan/atau Penandaan.

BAB V DOKUMEN FARMAKOVIGILANS

Pasal 44

- (1) Selain harus melengkapi dokumen Registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 40 dan Pasal 41 ayat (6), Pelaku usaha juga harus menyerahkan dokumen farmakovigilans berupa dokumen perencanaan manajemen risiko untuk:
 - a. Obat Baru;
 - b. Produk Biologi termasuk produk biosimilar; atau
 - c. Obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan atau teridentifikasi isu keamanan baru.
- (2) Ketentuan mengenai penilaian dokumen perencanaan manajemen risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB VI EVALUASI DAN PEMBERIAN KEPUTUSAN

Bagian Kesatu Evaluasi

Pasal 45

- (1) Terhadap pengajuan permohonan Registrasi yang telah dinyatakan memenuhi kelengkapan dokumen sebagaimana dimaksud dalam Pasal 31 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 21.
- (3) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilaksanakan sesuai dengan:
 - a. ketentuan peraturan perundang-undangan;
 - b. standar dan/atau pedoman; dan/atau
 - c. standar atau pedoman internasional.
- (4) Standar dan/atau pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (3) huruf b ditetapkan oleh Kepala Badan.
- (5) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan Jalur Evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 39.
- (6) Dalam hal Registrasi diajukan melalui mekanisme *joint assessment*, evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai ketentuan sebagai berikut:
 - a. mengikuti salah satu Jalur Evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 39 yang paling mendekati dengan mekanisme *joint assessment*; dan
 - b. mengikuti mekanisme sesuai ketentuan *joint assessment*.
- (7) Perhitungan waktu evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sesuai dengan Jalur Evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 39 dihitung sejak bukti bayar biaya Registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 30 ayat (1) diterima.

Pasal 46

- (1) Evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 45 dilakukan bertahap oleh tim yang melakukan penilaian dan dapat dilakukan pembahasan oleh Komite Nasional Penilai Obat (Komnas Penilai Obat).
- (2) Komnas Penilai Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) terdiri atas:
 - a. tim inti;
 - b. tim penilai khasiat dan keamanan Obat;
 - c. tim penilai mutu Obat; dan
 - d. tim penilai Penandaan.
- (3) Komnas Penilai Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) ditetapkan oleh Kepala Badan.
- (4) Evaluasi secara bertahap sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan oleh tim penilai khasiat dan keamanan Obat, tim penilai mutu Obat, tim penilai Penandaan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b, huruf c, dan huruf d.

Pasal 47

- (1) Evaluasi terhadap data khasiat dan keamanan dilakukan

- oleh tim penilai khasiat dan keamanan Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 46 ayat (2) huruf b.
- (2) Evaluasi terhadap informasi dalam dokumen mutu dilakukan oleh tim penilai mutu Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 46 ayat (2) huruf c.
 - (3) Evaluasi Penandaan dilakukan oleh tim penilai Penandaan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 46 ayat (2) huruf d.

Pasal 48

- (1) Hasil evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 47 dapat dibahas dengan tim inti sebagaimana dimaksud dalam Pasal 46 ayat (2) huruf a pada rapat Komnas Penilai Obat.
- (2) Hasil pembahasan dengan tim inti sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disampaikan sebagai rekomendasi keputusan kepada Kepala Badan.
- (3) Dalam hal diperlukan klarifikasi dan/atau penjelasan teknis secara rinci terhadap dokumen Registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 31 ayat (1), Komnas Penilai Obat dapat meminta klarifikasi kepada Pelaku Usaha melalui dengar pendapat.
- (4) Pelaksanaan dengar pendapat sebagaimana dimaksud pada ayat (3) disampaikan oleh Kepala Badan secara tertulis kepada Pelaku Usaha.
- (5) Kepala Badan menyampaikan keputusan hasil evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) secara tertulis kepada Pelaku Usaha paling lama 15 (lima belas) Hari terhitung sejak pelaksanaan pembahasan oleh Komnas Penilai Obat.

Pasal 49

- (1) Informasi dalam dokumen mutu sebagaimana dimaksud dalam Pasal 47 ayat (2) wajib menggunakan data sahih dan aktual.
- (2) Jika diperlukan, untuk memastikan kesahihan dokumen sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan pemeriksaan setempat di fasilitas pembuatan Obat .

Pasal 50

Evaluasi Penandaan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 47 ayat (3) berdasarkan:

- a. Hasil evaluasi khasiat, keamanan, dan mutu sebagaimana dimaksud dalam Pasal 48 dan Pasal 49;
- b. standar Penandaan Obat sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan; dan/atau
- c. Penandaan Obat Baru yang disetujui oleh Kepala Badan.

Pasal 51

- (1) Dalam hal diperlukan tambahan data, Kepala Badan menyampaikan permintaan tambahan data melalui sistem elektronik Registrasi kepada Pelaku Usaha.
- (2) Pelaku Usaha harus menyampaikan tambahan data

sebagaimana dimaksud pada ayat (1) paling lama 100 (seratus) Hari terhitung sejak tanggal permintaan tambahan data.

- (3) Dalam hal Pelaku Usaha tidak dapat menyampaikan tambahan data dalam batas waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (2), Pelaku Usaha dapat mengajukan 1 (satu) kali perpanjangan pemenuhan tambahan data dengan dilengkapi justifikasi.
- (4) Perpanjangan penyampaian tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (3) disampaikan paling lama 100 (seratus) Hari terhitung sejak tanggal surat persetujuan perpanjangan tambahan data.
- (5) Dalam hal diperlukan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (1), perhitungan waktu evaluasi dihentikan (*clock off*).
- (6) Perhitungan waktu evaluasi akan dilanjutkan (*clock on*) setelah Pelaku Usaha menyerahkan tambahan data secara lengkap.
- (7) Dalam hal Pelaku Usaha tidak dapat memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan ayat (4), Registrasi ditolak dan biaya yang sudah dibayarkan tidak dapat ditarik kembali.
- (8) Registrasi yang ditolak sebagaimana dimaksud pada ayat (7), dapat diajukan kembali dengan mengikuti tata cara sebagaimana diatur dalam Pasal 28 sampai dengan Pasal 44.

Bagian Kedua Pemberian Keputusan

Paragraf 1 Keputusan

Pasal 52

- (1) Kepala Badan dalam menerbitkan keputusan terhadap permohonan Registrasi yang diajukan oleh Pelaku Usaha diberikan berdasarkan pertimbangan hasil evaluasi dokumen Registrasi dan/atau rekomendasi yang disampaikan oleh Komnas Penilai Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 48 ayat (1) dan ayat (2)
- (2) Keputusan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa:
 - a. persetujuan; atau
 - b. penolakan.
- (3) Keputusan berupa persetujuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a diberikan oleh Kepala Badan kepada Pelaku Usaha yang telah memenuhi ketentuan dan/atau persyaratan Registrasi sebagaimana diatur dalam Peraturan Badan ini.
- (4) Keputusan berupa penolakan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b diberikan oleh Kepala Badan kepada Pelaku Usaha yang tidak memenuhi ketentuan dan/atau persyaratan Registrasi sebagaimana diatur dalam Peraturan Badan ini.

Paragraf 2
Persetujuan

Pasal 53

- (1) Persetujuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 52 ayat (2) huruf a diberitahukan kepada Pelaku Usaha melalui sistem elektronik Registrasi berupa persetujuan:
 - a. Izin Edar;
 - b. khusus ekspor; atau
 - c. Registrasi Variasi.
- (2) Persetujuan Izin Edar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dapat berupa:
 - a. Izin Edar;
 - b. Izin Edar dengan persyaratan (*conditional approval*); atau
 - c. EUA.
- (3) Izin Edar dengan persyaratan (*conditional approval*) sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b diberikan oleh Kepala Badan untuk Registrasi dengan kriteria sebagai berikut:
 - a. Obat yang diajukan memiliki rasio manfaat lebih besar dibandingkan risiko;
 - b. Obat yang belum ada atau kurangnya pilihan terapi lain yang aman dan efektif (*unmet medical needs*) atau Obat untuk penyakit serius dan langka (*orphan drug*), termasuk produk terapi *advanced*; dan
 - c. Pelaku Usaha harus menyerahkan data sesuai ketentuan Izin Edar dengan persyaratan (*conditional approval*).
- (4) EUA sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf c hanya berlaku untuk penggunaan Obat selama kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat yang ditetapkan oleh pemerintah dan diperuntukan bagi pengobatan pasien sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (5) Dalam hal Registrasi dilakukan menggunakan rekomendasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (5), Izin Edar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a akan diterbitkan setelah diperoleh sertifikat CPOB.
- (6) Dalam hal Obat dalam proses Registrasi Ulang atau Registrasi Variasi, Izin Edar dapat diterbitkan terlebih dahulu menggunakan rekomendasi pemenuhan persyaratan CPOB.

Pasal 54

- (1) Persetujuan Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 53 ayat (1) huruf c berupa:
 - a. Izin Edar baru;
 - b. Surat persetujuan perubahan yang merupakan adendum Izin Edar; atau
 - c. EUA.
- (2) Untuk Registrasi Variasi Notifikasi, persetujuan perubahan sebagaimana dimaksud ayat (1) huruf b berupa notifikasi perubahan pada sistem elektronik

Registrasi.

Pasal 55

- (1) Obat yang telah diberikan persetujuan Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 54 pada ayat (1) wajib dibuat dan/atau diimpor paling lambat 12 (dua belas) bulan sejak tanggal persetujuan diterbitkan.
- (2) Obat dengan persetujuan lama masih dapat dibuat dan/atau diimpor paling lama 12 (dua belas) bulan setelah diterbitkannya persetujuan baru selama Obat dengan persetujuan baru belum diedarkan.
- (3) Obat dengan persetujuan lama yang dibuat sebelum pelaksanaan persetujuan Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dapat diedarkan sepanjang masih memenuhi persyaratan mutu.
- (4) Pelaku Usaha wajib melaporkan jumlah, nomor batch, dan tanggal kedaluwarsa *batch* terakhir yang diedarkan sebelum pelaksanaan persetujuan Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) serta perkiraan Obat dengan persetujuan lama habis di peredaran kepada Kepala Badan.

Pasal 56

- (1) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 55 ayat (3), dalam hal Obat dengan persetujuan baru telah diedarkan maka Obat dengan persetujuan lama wajib dilakukan penarikan apabila:
 - a. Izin Edar lama dicabut;
 - b. perubahan kepemilikan Izin Edar; dan/atau
 - c. perubahan informasi pada persetujuan Izin Edar yang mempengaruhi Penandaan
- (2) Penarikan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 57

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 55 dikecualikan untuk:

- a. perubahan terkait pengetatan aspek keamanan sebagai tindak lanjut hasil pengawasan, dilaksanakan sesuai dengan ketentuan yang ditetapkan; atau
- b. Registrasi Variasi Notifikasi.

Pasal 58

Dalam hal Obat tidak memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 55 ayat (1) dan ayat (3), Obat yang sudah beredar wajib dilakukan penarikan kembali sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 59

Dalam hal diterbitkan persetujuan Registrasi Variasi perubahan kepemilikan Izin Edar, Pemilik Izin Edar baru wajib bertanggung jawab terhadap Obat yang masih beredar dengan persetujuan lama.

Pasal 60

- (1) EUA sebagaimana dimaksud dalam Pasal 53 ayat (2) huruf c dan Pasal 54 ayat (1) huruf c hanya berlaku untuk Obat yang memenuhi kriteria sebagai berikut:
 - a. sesuai dengan penetapan keadaan kedaruratan kesehatan masyarakat oleh pemerintah;
 - b. terdapat cukup bukti ilmiah terkait aspek keamanan dan khasiat dari Obat untuk mencegah, mendiagnosis, atau mengobati penyakit/keadaan yang serius dan mengancam jiwa berdasarkan data nonklinik, klinik, dan pedoman penatalaksanaan penyakit terkait;
 - c. memiliki mutu yang memenuhi standar yang berlaku dan sertifikat CPOB;
 - d. memiliki rasio manfaat lebih besar dibandingkan risiko didasarkan pada kajian data nonklinik dan klinik Obat untuk indikasi yang diajukan; dan
 - e. belum ada alternatif pengobatan/penatalaksanaan yang memadai dan disetujui untuk diagnosa, pencegahan atau pengobatan penyakit penyebab kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat.
- (2) Importasi, pembuatan, dan distribusi Obat untuk EUA sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (3) Pelaku Usaha yang memiliki EUA sebagaimana dimaksud pada ayat (1) wajib:
 - a. bertanggung jawab terhadap mutu Obat;
 - b. melakukan studi/uji klinik lanjutan terhadap Obat yang sedang dalam penelitian uji klinik di dunia untuk memastikan efektivitas dan keamanannya;
 - c. melaksanakan farmakovigilans termasuk melakukan pelaporan farmakovigilans kepada Kepala Badan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan; dan
 - d. melaporkan realisasi importasi, produksi, dan distribusi Obat selama persetujuan penggunaan darurat kepada Kepala Badan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (4) Pelaksanaan EUA sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai keputusan Kepala Badan.

Paragraf Ketiga
Penolakan

Pasal 61

- (1) Kepala Badan menyampaikan penolakan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 52 ayat (2) huruf b melalui sistem elektronik Registrasi kepada Pelaku Usaha.
- (2) Dalam hal permohonan Registrasi ditolak, biaya Registrasi yang telah dibayarkan tidak dapat ditarik kembali.

Bagian Ketiga
Peninjauan Kembali

Pasal 62

- (1) Dalam hal adanya keberatan terhadap keputusan penolakan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 52 ayat (2) huruf b, Pelaku Usaha dapat mengajukan permohonan peninjauan kembali secara tertulis kepada Kepala Badan.
- (2) Permohonan peninjauan kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diajukan secara tertulis kepada Kepala Badan paling lambat 20 (dua puluh) Hari sejak tanggal surat penolakan dan hanya dapat dilakukan 1 (satu) kali.
- (3) Data dukung peninjauan kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dapat diserahkan paling lambat 6 (enam) bulan sejak tanggal surat penolakan.

Pasal 63

- (1) Peninjauan kembali sebagaimana dimaksud dalam Pasal 62 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 62 dilakukan paling lambat 100 (seratus) Hari terhitung sejak dokumen diterima.

Bagian Keempat
Pengajuan Kembali Registrasi

Pasal 64

- (1) Dalam hal Registrasi ditolak, Pelaku Usaha dapat mengajukan permohonan Registrasi kembali dengan mengikuti tata cara sebagaimana diatur dalam Pasal 28 sampai dengan Pasal 44.
- (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 apabila terdapat data baru yang mempertimbangkan hasil evaluasi dokumen Registrasi dan/atau rekomendasi yang disampaikan oleh Komnas Penilai Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 52 ayat (1).

BAB VII
MASA BERLAKU IZIN EDAR

Pasal 65

- (1) Persetujuan Izin Edar dan persetujuan khusus ekspor sebagaimana dimaksud dalam Pasal 53 ayat (1) berlaku paling lama 5 (lima) tahun selama memenuhi ketentuan peraturan perundang-undangan.

- (2) Persetujuan Izin Edar berupa Izin Edar dengan persyaratan (*conditional approval*) sebagaimana dimaksud dalam Pasal 53 ayat (2) huruf b berlaku paling lama 2 (dua) tahun selama memenuhi kriteria sebagaimana dimaksud dalam Pasal 53 ayat (3).
- (3) Persetujuan Izin Edar berupa EUA sebagaimana dimaksud dalam Pasal 53 ayat (2) huruf c hanya berlaku hingga ditetapkan akhir masa kondisi kedaruratan kesehatan masyarakat oleh pemerintah dan selanjutnya ditinjau kembali sesuai perkembangan dan kondisi terkini.
- (4) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), untuk Registrasi 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.

Pasal 66

- (1) Obat yang telah habis masa berlaku persetujuan Izin Edarnya dapat diperpanjang selama memenuhi kriteria sebagaimana diatur dalam Pasal 43.
- (2) Dalam hal Pelaku Usaha belum dapat memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 53 ayat (3) huruf c dan masa berlaku persetujuan Izin Edar sebagaimana dimaksud dalam Pasal 65 ayat (2) telah berakhir, Pelaku Usaha dapat mengajukan Registrasi Ulang sesuai dengan ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 43 ayat (2) dengan dilengkapi justifikasi.
- (3) Pengajuan Registrasi Ulang sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dapat diajukan 2 (dua) kali.
- (4) Dalam hal Registrasi Ulang, persetujuan Izin Edar sebagaimana dimaksud dalam Pasal 65 pada ayat (1) berlaku paling lama 5 (lima) tahun terhitung sejak masa berlaku persetujuan Izin Edar sebelumnya sepanjang tidak terdapat perubahan dan/atau permasalahan hukum terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 67

- (1) Dalam hal masa berlaku persetujuan Izin Edar telah habis, Obat dengan permohonan Registrasi Ulang ditolak atau tidak dilakukan Registrasi Ulang dinyatakan sebagai Obat yang tidak memiliki Izin Edar.
- (2) Obat yang tidak memiliki persetujuan Izin Edar sebagaimana dimaksud pada ayat (1), tidak dapat dibuat, diimpor, dan/atau diedarkan, dan yang sudah beredar wajib dilakukan penarikan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 68

Dalam hal tidak dilakukan perpanjangan persetujuan Izin Edar berupa Izin Edar dengan persyaratan (*conditional approval*) sebagaimana dimaksud dalam

Pasal 66 ayat (2) atau masa berlaku perpanjangan persetujuan Izin Edar berupa Izin Edar dengan persyaratan (*conditional approval*) sebagaimana dimaksud dalam Pasal 66 ayat (3) berakhir, Pelaku Usaha harus melakukan Registrasi Baru untuk memperoleh Izin Edar dengan mengikuti tata cara sebagaimana diatur dalam Pasal 28 sampai dengan Pasal 40.

Pasal 69

- (1) Pelaku Usaha wajib melaporkan kepada Kepala Badan dalam hal surat perjanjian/penunjukan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 65 ayat (4) telah berakhir masa berlakunya sebelum masa Izin Edar berakhir.
- (2) Izin Edar yang telah diterbitkan dinyatakan tidak berlaku sejak surat perjanjian/penunjukan berakhir dan Obat yang beredar wajib dilakukan penarikan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB VIII PELAKSANAAN IZIN EDAR

Bagian Kesatu Peredaran

Pasal 70

- (1) Pelaku Usaha yang telah mendapatkan Izin Edar wajib menjamin khasiat, keamanan dan mutu Obat selama beredar sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Selain memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Pelaku Usaha yang telah mendapatkan Izin Edar juga wajib melaksanakan pembuatan, importasi dan/atau mengedarkan paling lambat 12 (dua belas) bulan sejak Izin Edar diterbitkan.

Bagian Kedua Pelaporan

Pasal 71

- (1) Pelaku Usaha yang telah mendapatkan Izin Edar wajib mengirimkan laporan realisasi Obat Impor/laporan produksi dan laporan distribusi kepada Kepala Badan.
- (2) Laporan realisasi Obat Impor/laporan produksi dan laporan distribusi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (3) Selain laporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), Pelaku Usaha wajib menyampaikan laporan lain sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Bagian Ketiga
Farmakovigilans

Pasal 72

Pemilik Izin Edar wajib melaksanakan farmakovigilans Obat selama beredar sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB IX
PENILAIAN KEMBALI

Pasal 73

- (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 72 dan/atau hasil pengawasan terdapat data dan informasi terkini mengenai khasiat, keamanan, dan mutu Obat.
- (3) Pelaksanaan penilaian kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sesuai dengan ketentuan sebagaimana tercantum dalam Lampiran XIV yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (4) Keputusan terhadap hasil penilaian kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (2) berupa:
 - a. perubahan Penandaan;
 - b. perbaikan Komposisi/Formula;
 - c. pemberian batasan penggunaan;
 - d. perubahan penggolongan Obat;
 - e. perubahan terkait aspek mutu;
 - f. penarikan Obat dari peredaran;
 - g. pembekuan Izin Edar; dan/atau
 - h. pencabutan Izin Edar.
- (5) Keputusan sebagaimana dimaksud pada ayat (4) disampaikan secara tertulis kepada Pemilik Izin Edar untuk ditindaklanjuti.

Pasal 74

- (1) Pemilik Izin Edar dapat mengajukan pengembalian Izin Edar kepada Kepala Badan melalui sistem elektronik Registrasi Obat yang dapat diakses melalui laman resmi pelayanan Registrasi Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- (2) Pengembalian Izin Edar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berdasarkan:
 - a. permohonan Pemilik Izin Edar;
 - b. pencabutan Izin Edar berdasarkan hasil pengawasan Obat selama beredar; atau
 - c. Izin Edar tidak berlaku.
- (3) Terhadap pengembalian Izin Edar sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a disertai justifikasi pengembalian Izin Edar.

BAB X KEADAAN KAHAR

Pasal 75

- (1) Dalam hal terjadi keadaan kahar dalam pelaksanaan Registrasi, pengajuan permohonan dan/atau penerbitan keputusan Registrasi dapat dilakukan secara nonelektronik.
- (2) Keadaan kahar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat berupa sistem elektronik tidak berfungsi, kerusakan, kebakaran, dan/atau bencana alam sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (3) Dalam hal terjadi keadaan kahar sebagaimana dimaksud pada ayat (2), perhitungan waktu evaluasi sesuai Jalur Evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 39 dihentikan.

BAB XI SANKSI

Pasal 76

- (1) Pelaku Usaha dan/atau Pemilik Izin Edar yang melanggar ketentuan dalam Pasal 2 ayat (1), Pasal 4 ayat (1), Pasal 5 ayat (7), Pasal 20 ayat (11), Pasal 35 ayat (1), Pasal 41 ayat (5), Pasal 43 ayat (1), Pasal 49 ayat (1), Pasal 55 ayat (1), Pasal 55 ayat (4), Pasal 56 ayat (1), Pasal 58, Pasal 59, Pasal 60 ayat (3), Pasal 67 ayat (2), Pasal 69 ayat (1), Pasal 69 ayat (2), Pasal 70 ayat (1), Pasal 70 ayat (2), Pasal 71 ayat (1), Pasal 71 ayat (3) dan/atau Pasal 72 dikenai sanksi administratif.
- (2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa:
 - a. peringatan;
 - b. peringatan keras;
 - c. pembekuan Izin Edar;
 - d. pencabutan Izin Edar;
 - e. larangan mengedarkan untuk sementara waktu dan/atau perintah untuk penarikan kembali Obat dari peredaran;
 - f. perintah untuk penarikan kembali Obat, narkotika, psikotropika, atau prekursor dari peredaran;
 - g. larangan mengedarkan untuk sementara waktu;
 - h. penutupan akses permohonan perizinan berusaha;
 - i. penghentian sementara kegiatan usaha melalui pembekuan perizinan berusaha; dan/atau
 - j. pencabutan perizinan berusaha.
- (3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a sampai dengan huruf h dikenakan oleh Kepala Badan.
- (4) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2), huruf i dan huruf j dikenakan oleh instansi penerbit perizinan berusaha berdasarkan rekomendasi dari Kepala Badan.
- (5) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat

(2) huruf h dikenakan paling lama 2 (dua) tahun.

Pasal 77

Tata cara pengenaan sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 76 ayat (2) dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai tindak lanjut hasil pengawasan Obat, Bahan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif.

BAB XII KETENTUAN LAIN-LAIN

Pasal 78

- (1) Untuk menjamin kestabilan Obat dalam bentuk sediaan oral padat, Registrasi dengan kemasan botol berisi paling banyak 100 (seratus) butir.
- (2) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), untuk Obat dengan siklus terapi tertentu dapat berisi lebih dari 100 butir.
- (3) Registrasi dengan kemasan botol sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (2) hanya dapat dilakukan untuk Obat dengan Zat Aktif yang stabil.

Pasal 79

- (1) Dalam hal Pelaku Usaha melakukan Registrasi lebih dari 1 (satu) kekuatan Zat Aktif, desain Label yang digunakan harus berbeda.
- (2) Selain perbedaan desain Label sebagaimana dimaksud pada ayat (1), perbedaan juga dapat diterapkan pada spesifikasi Obat meliputi:
 - a. ukuran;
 - b. bentuk; dan/atau
 - c. warna.

Pasal 80

Kepala Badan dalam rangka pengawasan dapat memerintahkan kepada Pelaku Usaha untuk menyerahkan contoh Obat, bahan Obat, dan baku pembanding sesuai dengan kebutuhan pengawasan berbasis risiko.

BAB XIII KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 81

- (1) Permohonan Registrasi yang telah diajukan sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, tetap diproses berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 23 Tahun 2025 tentang Perubahan Kelima atas Peraturan Kepala Badan

Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat.

- (2) Obat dengan Penandaan lama yang telah mendapatkan Izin Edar sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, wajib diajukan Registrasi untuk menyesuaikan dengan ketentuan dalam Peraturan Badan ini paling lambat 24 (dua puluh empat) bulan terhitung sejak Peraturan Badan ini ditetapkan.
- (3) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2), pencantuman keterangan tidak halal dan label halal pada Penandaan dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB XIV KETENTUAN PENUTUP

Pasal 82

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku, Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1692) sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 23 Tahun 2025 tentang Perubahan Kelima atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2025 Nomor 592) dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 83

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di
Jakarta pada
tanggal ...

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT
DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

TARUNA IKRAR

Diundangkan di
Jakarta pada tanggal
...

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

DHAHANA PUTRA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN ... NOMOR ..

RANCANGAN

LAMPIRAN I
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

PERNYATAAN PELAKU USAHA REGISTRASI

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:
Pelaku Usaha Registrasi:
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 standar CPOB pada semua fasilitas pembuatan Obat yang terkait termasuk seluruh tahapan proses pembuatan Obat dan pengawasan Obat.
5. Formula Obat sesuai dengan Formula induk dan catatan *batch*.
6. Prosedur pembuatan sama dengan yang ditetapkan dalam Formula induk dan catatan *batch*.
7. Data Zat Aktif dan eksipien pada dokumen Registrasi sesuai dengan *batch* Zat Aktif dan eksipien yang digunakan.
8. Tiap *batch* Zat Aktif dan eksipien telah diuji dan memenuhi spesifikasi sebelum digunakan dalam proses pembuatan Obat.
9. Tiap *batch* kemasan telah diuji dan memenuhi spesifikasi sebelum digunakan dalam proses pembuatan Obat.
10. Tiap *batch* Obat telah diuji dan memenuhi spesifikasi pelulusan Obat sebelum dipasarkan.
11. Penanggung jawab pelulusan Obat yang akan dipasarkan adalah personel yang kompeten sesuai dengan standar CPOB.
12. Prosedur pengujian Obat tervalidasi/terverifikasi sesuai standar 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 Standar Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB).
16. Khasiat, keamanan, dan mutu Obat selama beredar.
17. 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
Meterai
(Nama Jelas)
(Jabatan)

Keterangan:

^{*)} : Khusus untuk Registrasi Variasi

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN II
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
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 Pelaku Usaha Pemilik Izin Edar dengan ketentuan memiliki Zat Aktif dan indikasi yang sama, serta satu Pelaku Usaha Pemilik Izin Edar hanya dapat menggunakan satu nama dagang untuk Obat dengan Zat Aktif dan indikasi 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 payung sebagai nama dagang hanya dapat digunakan untuk Obat tanpa resep dokter yang mengandung paling sedikit satu Zat Aktif yang sama dan kelas terapi yang sama pada nama dagang yang pertama kali disetujui.
6. Nama Obat tidak boleh mengandung nama standar mutu atau nama kompendial secara utuh atau identik.
Contoh: Paracetamol Tablet BP, Amoxicillin USP, Cefixime PhEur, Nama dagang BP/USP.
7. Nama dagang tidak boleh hanya menggunakan indikasi Obat yang diajukan dan/atau mengandung nama dagang sediaan farmasi lain selain Obat.
Contoh: Obat sakit gigi, Obat sakit kepala cap gajah.
8. Nama dagang tidak boleh menggunakan nama yang sama atau mirip dengan Obat yang sudah dibatalkan Izin Edarnya karena masalah keamanan, penyalahgunaan, dan pelanggaran lainnya.
9. Apabila Pelaku Usaha Pemilik Izin Edar memiliki dua atau lebih Obat Generik dalam kelas terapi yang sama dan memiliki nama INN yang serupa/mirip, maka pencantuman nama INN sebagai nama Obat **dapat** memuat metode penulisan "*tall man lettering*" untuk mengantisipasi kesalahan penggunaan Obat. Dalam hal metode penulisan "*tall man lettering*" tidak digunakan, Pelaku Usaha Pemilik Izin Edar harus menyerahkan kajian risiko penulisan nama Obat. Penggunaan *tall man lettering* merupakan huruf kapital tebal pada huruf yang berbeda. Contoh:
predniso**LONE** – predni**SONE**
dex**AMETH**asone – dexmede**TOMID**ine

10. Penggunaan nama atau istilah tertentu **dapat digunakan** sebagai nama dagang.
- a. Plus atau Extra (termasuk turunan seperti Xtra): hanya boleh digunakan jika Obat mengandung penambahan Zat Aktif lain yang memberikan aksi atau manfaat terapeutik yang sinergis atau tambahan dibandingkan Obat yang telah terdaftar sebelumnya.
 - b. *Double Action* atau *Triple Action*: hanya boleh digunakan jika Obat memiliki kombinasi Zat Aktif yang bekerja dalam dua atau tiga mekanisme kerja yang berbeda. Tidak dapat digunakan untuk Obat kombinasi Zat Aktif dengan cara kerja yang sama.
 - c. Forte: hanya boleh digunakan jika Obat mengandung kekuatan yang lebih tinggi dibandingkan Obat yang telah terdaftar.
 - d. *Advance*: hanya boleh digunakan bila dapat dibuktikan bahwa efek terapi yang dihasilkan lebih baik dibandingkan dengan Obat sejenis yang sudah terdaftar. Kata ini tidak boleh digunakan untuk penambahan kuantitatif Zat Aktif tanpa bukti peningkatan manfaat terapi, atau untuk perubahan kecil dalam formulasi yang tidak memberikan manfaat yang jelas.
 - e. Rasa: dapat diterima jika Obat mengandung perisa yang dimaksud, misalnya penambahan rasa 'strawberry' jika terdapat perisa 'strawberry' yang terkandung dalam Obat.
 - f. *Long Acting* (XR, SR, MR): jika suatu Obat diformulasikan sebagai sediaan lepas lambat.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN III
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR ... TAHUN ...
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	Pernyataan Pelaku Usaha Registrasi	v	v
3	Sertifikat dan dokumen administratif sesuai Lampiran IV	v	v
	3.1 Izin usaha.	v	v
	3.2 Sertifikat CPOB Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi yang masih berlaku.	v	v
	3.3 Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dari produsen yang masih berlaku sesuai bentuk sediaan dan aktivitas pembuatan Obat yang diajukan.	v	v
	3.4 Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.	v	v
	3.5 Sertifikat Cara Pembuatan yang Baik untuk Eksipien dari produsen Eksipien atau dokumen lain yang setara sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.	-	v
	3.6 Surat Penunjukan dari Industri Farmasi atau pemilik produk di luar negeri (dikecualikan untuk Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi yang merupakan afiliasi dari perusahaan induk).	v	-
	3.7 <i>Certificate of Pharmaceutical Product</i> (CPP) atau dokumen lain yang setara dari negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan <i>batch</i> , kecuali Obat Baru yang belum beredar atau sedang dalam proses Registrasi di negara produsen.	v	-

No.		KHUSUS EKSPOR	
		Obat Impor	Obat Produksi Dalam Negeri
4	Dokumen Mutu	-	v
	4.1 ZAT AKTIF	-	v
	4.1.1 Spesifikasi Zat Aktif	-	v
	4.1.2 Sertifikat analisa Zat Aktif	-	v
	4.2 EKSIPIEN	-	v
	4.2.1 Spesifikasi eksipien	-	v
	4.2.2 Sertifikat analisa eksipien (termasuk pengujian impuritas/cemaran)	-	v
	4.3 OBAT JADI	-	v
	4.3.1 Spesifikasi Obat	-	v
	4.3.2 Sertifikat analisa Obat	-	v
	4.3.3 Uji Stabilitas Obat	-	v

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

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

DOKUMEN ADMINISTRATIF

1. Surat pengantar.
2. Pernyataan Pelaku Usaha Registrasi.
3. Sertifikat dan Dokumen Administratif Lain.
 - 3.1 Obat Produksi Dalam Negeri.
 - 3.1.1. Izin usaha Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi.
 - 3.1.2. Sertifikat CPOB produsen Obat yang masih berlaku sesuai dengan bentuk sediaan dan aktivitas pembuatan Obat yang diajukan.
 - 3.1.3. Surat hasil penilaian pemenuhan persyaratan CPOB terhadap fasilitas pembuatan Obat Impor sesuai produk yang didaftarkan dan masih berlaku untuk Obat yang **sebagian tahapan** pembuatan Obat dilakukan di fasilitas produksi di luar wilayah Indonesia.
 - 3.1.4. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif atau dokumen lain yang setara.
 - 3.1.5. Sertifikat Cara Pembuatan yang Baik untuk Eksipien dari produsen Eksipien atau dokumen lain yang setara sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - 3.1.6. Data inspeksi CPOB terakhir, dan perubahan fasilitas dua tahun terakhir yang terkait produk yang didaftarkan.
 - 3.1.7. Sertifikat halal bahan Obat dan/atau Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - 3.2 Obat produksi berdasarkan Lisensi.
 - 3.2.1. Izin Industri Farmasi/izin usaha atau dokumen penunjang dengan bukti yang cukup untuk badan/institusi riset sebagai pemberi Lisensi.
 - 3.2.2. Nomor Induk Berusaha (NIB) izin usaha sebagai penerima Lisensi.
 - 3.2.3. Sertifikat CPOB penerima Lisensi yang masih berlaku untuk bentuk sediaan dan aktivitas pembuatan Obat yang diajukan.
 - 3.2.4. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif atau dokumen lain yang setara.
 - 3.2.5. Sertifikat Cara Pembuatan yang Baik untuk Eksipien dari produsen Eksipien atau dokumen lain yang setara sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - 3.2.6. Perjanjian Lisensi (dikecualikan untuk Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi yang merupakan afiliasi dari perusahaan induk).
 - 3.2.7. Sertifikat halal bahan Obat dan/atau Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - 3.3 Obat produksi berdasarkan kontrak.
 - 3.3.1. Izin Industri Farmasi/izin usaha Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi dan/atau Pemberi Kontrak.
 - 3.3.2. Izin Industri Farmasi/izin usaha sebagai Penerima Kontrak.

- 3.3.3. Sertifikat CPOB Industri Farmasi/Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi dan/atau Pemberi Kontrak yang masih berlaku.
- 3.3.4. Sertifikat CPOB Penerima Kontrak yang masih berlaku untuk bentuk sediaan dan aktivitas pembuatan Obat yang diajukan.
- 3.3.5. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif atau dokumen lain yang setara.
- 3.3.6. Sertifikat Cara Pembuatan yang Baik untuk Eksipien dari produsen Eksipien atau dokumen lain yang setara sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- 3.3.7. Perjanjian kontrak.
- 3.3.8. Sertifikat halal bahan Obat dan/atau Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- 3.4 Obat Khusus Ekspor.
 - 3.4.1. Izin usaha
 - 3.4.2. Sertifikat CPOB Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi yang masih berlaku.
 - 3.4.3. Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dari produsen yang masih berlaku sesuai bentuk sediaan dan aktivitas pembuatan Obat yang diajukan.
 - 3.4.4. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif atau dokumen lain yang setara.
 - 3.4.5. Sertifikat Cara Pembuatan yang Baik untuk Eksipien dari produsen Eksipien atau dokumen lain yang setara sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - 3.4.6. Surat Penunjukan dari Industri Farmasi atau pemilik produk di luar negeri (dikecualikan untuk Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi yang merupakan afiliasi dari perusahaan induk).
 - 3.4.7. *Certificate of Pharmaceutical Product* (CPP) atau dokumen lain yang setara dari negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan *batch*, kecuali Obat Baru yang belum beredar atau sedang dalam proses Registrasi di negara produsen.
Contoh dokumen lain: persetujuan dari badan otoritas negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan *batch*.
- 3.5 Obat Impor.
 - 3.5.1. Izin Industri Farmasi produsen dan izin usaha Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi.
 - 3.5.2. Surat penunjukkan dari Industri Farmasi atau pemilik produk di luar negeri (dikecualikan untuk Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi yang merupakan afiliasi dari perusahaan induk).
 - 3.5.3. *Certificate of Pharmaceutical Product* (CPP) atau dokumen lain yang setara dari negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan *batch*, kecuali Obat Baru yang belum beredar atau sedang dalam proses Registrasi di negara produsen.
Contoh dokumen lain: persetujuan dari badan otoritas negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan *batch*.
 - 3.5.4. Sertifikat CPOB Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi yang masih berlaku.

- 3.5.5. Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dan masih berlaku dari produsen Obat dan/atau tempat pelulusan *batch* sesuai dengan bentuk sediaan dan aktivitas pembuatan Obat yang diajukan.
 - 3.5.6. Surat hasil penilaian pemenuhan persyaratan CPOB pada fasilitas pembuatan Obat Impor sesuai dengan produk yang didaftarkan dan masih berlaku sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - 3.5.7. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif atau dokumen lain yang setara.
 - 3.5.8. Justifikasi impor dapat berupa dokumen pertimbangan dari menteri yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan.
 - 3.5.9. Sertifikat halal bahan Obat dan/atau Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - 3.5.10. Surat pernyataan komitmen pelaksanaan alih teknologi, termasuk peta jalan pelaksanaan alih teknologi, kecuali Obat penemuan baru.
- 4. Hasil praregistrasi.
 - 5. Dokumen Lain.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN V
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
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.

Format dokumen mutu untuk Registrasi mengacu pada *ASEAN Common Technical Dossier (ACTD)* dan persyaratannya mengacu pada *ASEAN Common Technical Requirements (ACTR)*. Format *International Council for Harmonisation Common Technical Document (ICH CTD)* secara substansi teknis sama dengan ACTD, oleh karena itu dokumen ICH CTD dapat digunakan dengan menyesuaikan pada format ACTD.

ACTR menyediakan persyaratan untuk Registrasi produk baru (Zat Aktif baru, Produk Biologi, dan Generik), sebagaimana tercantum dalam Lampiran XI Kelengkapan Dokumen Registrasi Baru.

Untuk persyaratan variasi, acuan merujuk pada Lampiran XII Jenis Perubahan, Persyaratan, dan Kelengkapan Dokumen Registrasi Variasi dan/atau *ASEAN Variation Guideline*.

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, pedoman WHO, dan lain-lain. Persyaratan untuk Obat dengan Zat Aktif baru dan Produk Biologi dapat mengacu pada Pedoman ICH, pedoman WHO, 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*)
3. Subbagian C : Daftar Pustaka
4. Aneks A1 : Evaluasi Keamanan Bahan Adventif (*Adventitious Agents*)
(nama, bentuk sediaan, produsen)

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 impuritas/cemaran 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 Pembuatan 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 subbagian B.

S3 Karakterisasi

Zat Aktif baru:

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

Jika Zat Aktif merupakan bentuk kiral, harus diuraikan apakah merupakan stereoisomer spesifik atau stereoisomer gabungan yang sudah digunakan dalam studi-studi non klinik dan klinik, dan informasi tersebut harus diberikan sebagaimana stereoisomer dari Zat Aktif yang digunakan pada produk akhir yang akan dipasarkan.

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 subbagian B.

Zat Aktif baru dan Produk Biologi:

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

Khusus untuk Obat Generik, informasi karakterisasi sesuai dengan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

S4 Spesifikasi dan Metode Analisis 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 *batch* yang dicantumkan pada butir S4.4 subbagian B.

Khusus untuk Obat Generik, spesifikasi Zat Aktif sesuai dengan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

S5 Baku Pembanding

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

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, *batch*, metode analisis) dan pembahasan singkat dari hasil studi dan kesimpulan, kondisi penyimpanan yang diajukan, periode uji ulang atau masa simpan/batas kedaluwarsa (*shelf-life*) bila relevan.

Protokol uji stabilitas pascapemasaran dan komitmen untuk memonitor stabilitas seperti yang tercantum pada butir S7 subbagian B perlu dicantumkan.

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

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.

Ringkasan dalam bentuk tabel mengenai Formula yang digunakan pada uji klinik serta profil disolusi disajikan secara relevan.

Khusus untuk Obat Generik, informasi dapat mengacu pada data literatur atau hasil pengembangan Formula produk dari produsen.

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 Analisis Eksipien

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

P5 Spesifikasi dan Metode Analisis Obat

Ringkasan tentang justifikasi penetapan spesifikasi, prosedur analisis, dan validasinya serta karakterisasi impuritas/cemaran harus dicantumkan.

Spesifikasi yang tercantum pada butir P5.1 subbagian B dan ringkasan hasil analisis *batch* yang tercantum pada butir P5.4 subbagian B harus dicantumkan dan dilengkapi grafik jika memungkinkan.

Khusus untuk Obat Generik, karakterisasi impuritas/cemaran dan spesifikasi Obat sesuai dengan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

P6 Baku Pembanding

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

P7 Spesifikasi dan Metode Pengujian Kemasan

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

P8 Stabilitas

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

Kesimpulan mengenai masa simpan/batas kedaluwarsa (*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 Bukti Ekuivalensi

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

ANEKS

A1 Evaluasi Keamanan Bahan Adventif (*Adventitious Agents*)

Pembahasan tentang langkah-langkah yang diterapkan untuk mengendalikan bahan endogen dan bahan adventif (*Adventitious Agents*) dalam produksi harus disertakan.

Ringkasan tabulasi faktor pengurangan untuk pembersihan virus harus disediakan.

SUBBAGIAN B: DOKUMEN MUTU

S ZAT AKTIF

S1 Informasi Umum

S1.1 Tata Nama

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

S1.2 Rumus Kimia

Zat Aktif baru dan Obat Generik:

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

Khusus untuk Obat Generik, pencantuman informasi sesuai dengan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

Produk Biologi:

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

Misalnya, dalam vaksin sintesis yang mengandung polisakarida atau protein menyertakan urutan asam amino skematik, yang menunjukkan tempat glikosilasi atau modifikasi lain dan massa molekul relatif.

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.

Produk Biologi:

Untuk setiap bahan awal biologi yang digunakan untuk memperoleh atau mengekstrak bahan aktif, sertakan ringkasan keamanan virus bahan tersebut (jika berlaku) dalam Aneks A.1.

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

S2 Proses Pembuatan 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. Jika berlaku, sertakan jumlah pasase.
- Bagan alir proses pembuatan: Menunjukkan semua langkah proses pembuatan, termasuk proses antara.
- Deskripsi sistem identifikasi *batch*: Identifikasi lot di setiap tahap proses pembuatan, termasuk saat campuran dibuat. Sertakan juga informasi tentang ukuran dan skala *batch* atau lot produksi. Metode dan bahan yang digunakan, parameter yang dikontrol, dan tempat dimana tahap pembuatan tersebut dilakukan, jika ada.
- Deskripsi proses inaktivasi atau detoksifikasi: Metode, reagen, dan bahan yang digunakan, parameter pembuatan yang dikontrol, dan spesifikasi.
- Deskripsi proses pemurnian: Kondisi untuk penggunaan dan penggunaan kembali membran dan kolom kromatografi serta studi validasi terkait.
- Penstabilan Zat Aktif: Deskripsi langkah-langkah yang dilakukan untuk menstabilkan Zat Aktif, misalnya, penambahan stabilisator atau prosedur lain, jika ada.
- Prosedur dan kriteria pemrosesan ulang dari senyawa antara atau Zat Aktif harus diuraikan.
- Prosedur pengisian, pengawasan selama proses. Uraian tentang prosedur pengemasan Zat Aktif, pengawasan proses, kriteria penerimaan, jenis sistem kemasan, jenis segel pada kemasan yang digunakan untuk menyimpan Zat Aktif, kondisi penyimpanan dan transportasi, jika ada.

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 adventif (*adventitious agents*), perlu dicantumkan jika relevan. Untuk bahan dari sumber biologi harus mencantumkan informasi sumber, produsen, dan karakterisasi.

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

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 Bank Sel Induk 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 Bank Sel Induk dan Bank Sel Kerja harus dicantumkan sesuai Q5B dan Q5D.

- Evaluasi keamanan virus. Ringkasan informasi keamanan virus untuk bahan yang bersumber dari biologi harus disediakan dalam Aneks A.1.

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.

Data stabilitas yang mendukung kondisi penyimpanan: Uji virologi yang dilakukan selama pembuatan (misalnya, substrat sel, pengujian masal yang belum diproses atau pengujian pasca pembersihan virus) harus disediakan. Informasi terperinci tentang keamanan virus harus disediakan dalam Aneks A.1.

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

Tambahan untuk Produk Biologi: data stabilitas yang menunjang 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 pada Aneks A.1.

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 *batch* uji nonklinik, *batch* uji klinik, *batch* pilot, dan jika ada, *batch* 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 *batch* 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 *batch* Zat Aktif selama pengembangan, seperti nomor *batch*, ukuran *batch* 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 detil mengenai struktur primer, sekunder dan tingkat yang lebih tinggi, serta informasi aktivitas biologik, kemurnian dan sifat imunokimia (jika relevan).

Pustaka: Pedoman ICH Q6B.

Khusus untuk Obat Generik, informasi karakterisasi sesuai dengan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

S3.2 Impuritas/Cemaran

Ringkasan impuritas/cemaran yang dipantau atau diuji selama dan setelah pembuatan Zat Aktif perlu dicantumkan.

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

Khusus untuk Obat Generik, informasi impuritas/cemaran sesuai dengan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

S4 Spesifikasi dan Metode Analisis Zat Aktif

S4.1 Spesifikasi

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

Pustaka: Pedoman ICH Q6A (Obat Baru).

Produk Biologi:

Informasi rinci spesifikasi, pengujian, dan kriteria penerimaan Zat Aktif dari Produk Biologi perlu dicantumkan. Informasi ini dapat mengacu kepada Farmakope.

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

Pustaka: Pedoman ICH Q6B.

Khusus untuk Obat Generik, spesifikasi Zat Aktif sesuai dengan Farmakope. Spesifikasi Zat Aktif yang tidak mengacu Farmakope harus disebutkan berdasarkan *Certificate of Analysis (CoA)* dari produsen.

S4.2 Prosedur analisis

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

Spesifikasi sesuai dengan Farmakope atau informasi yang sesuai setara dari produsen

Pustaka: Pedoman ICH Q2, Q6B (Produk Biologi).

Khusus untuk Obat Generik, informasi prosedur analisis sesuai dengan Farmakope atau informasi 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 reproduktibilitas), akurasi, linearitas, rentang, limit kuantitasi, limit deteksi, *robustness*, dan uji kesesuaian sistem.

Untuk prosedur analisis yang mengacu pada Farmakope, dapat menyerahkan informasi verifikasi prosedur analisis.

Pustaka: Pedoman ICH Q2, Q6B (Produk Biologi); *ASEAN Guideline for Validation of Analytical Procedure*; *ASEAN Guideline for Method Validation for Vaccine*.

Khusus untuk Obat Generik, dipersyaratkan hanya untuk metode non-Farmakope.

S4.4 Analisis *Batch*

Uraian analisis *batch* dan hasil analisis perlu dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH Q3A (Obat Baru), Q3C (Obat Baru), Q6A (Obat Baru), Q6B (Produk Biologi).

S4.5 Justifikasi spesifikasi

Justifikasi penetapan spesifikasi Zat Aktif perlu dicantumkan.

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

S5 Baku Pembanding

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

Baku pembanding yang tercantum dalam Farmakope harus digunakan. Dalam hal baku pembanding tidak tercantum dalam Farmakope, digunakan baku pembanding dari produsen dengan mencantumkan informasi baku pembanding tersebut

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

S6 Spesifikasi dan pengujian kemasan

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, zat yang dapat terlarut (*leachable*) dan zat yang dapat terekstrak (*extractable*), dan/atau keamanan komponen kemasan.

S7 Stabilitas

S7.1 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 masa simpan/batas kedaluwarsa (*shelf-life*).

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

S7.2 Protokol Stabilitas Pascapemasaran dan Komitmen Stabilitas

Protokol uji stabilitas pascapemasaran dan komitmen untuk melakukan uji stabilitas lanjutan harus diserahkan jika data stabilitas yang diserahkan belum dilakukan hingga tanggal uji ulang atau masa simpan/batas kedaluwarsa (*shelf-life*) yang diajukan.

Pustaka: Pedoman ICH Q1A (R2) dan Q5C.

S7.3 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, Q2, dan Q5C.

P OBAT

P1 Pemerian dan Formula

Uraian dan Komposisi Obat harus dicantumkan, seperti:

- Bentuk sediaan;
- Komposisi lengkap, jumlah tiap bahan baku dalam satu *batch* 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 Q6A (Obat Baru), Q6B (Produk Biologi).

P2 Pengembangan Produk

Studi yang dijelaskan di sini dibedakan dari uji kontrol rutin yang dilakukan sesuai spesifikasi. Selain itu, bagian ini harus mengidentifikasi dan menjelaskan parameter formulasi dan proses (parameter kritis) yang dapat mempengaruhi reproduktibilitas *batch*, kerja Obat, dan mutu Obat. Data dan hasil pendukung dari studi spesifik atau literatur yang dipublikasikan dapat disertakan atau dilampirkan pada bagian Pengembangan Produk. Data pendukung tambahan dapat dirujuk ke bagian nonklinis atau klinis yang relevan.

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

P2.1 Informasi Studi Pengembangan

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 *batch*, 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 (jika relevan).

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

P2.2 Komponen Obat

P2.2.1 Zat Aktif

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.

Dalam hal produk kombinasi, kompatibilitas antara Zat Aktif harus didiskusikan.

Khusus untuk Obat Generik, informasi dapat mengacu pada data literatur atau hasil pengembangan Formula produk dari produsen.

P2.2.2 Eksipien

Eksipien adalah komponen Obat yang tidak mempunyai efek farmakologis.

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

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 seperti disebutkan pada butir P1 dan P2 (contohnya Komposisi), harus dijelaskan. Jika diperlukan studi ekivalensi terbanding *in vitro* (uji disolusi terbanding) dan *in vivo* (bioekivalensi), hasilnya harus dijelaskan.

P2.3.2 Overages

Overages dalam formulasi yang dicantumkan pada butir P1 harus diberikan justifikasi.

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, polimorfisme, 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 *batch* Obat yang digunakan untuk uji klinik pivotal dan proses yang disebutkan pada butir P3.2 yang dapat mempengaruhi khasiat Obat perlu dicantumkan.

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, zat yang dapat terlarut (*leachable*) dan zat yang dapat terekstrak (*extractable*), keamanan bentuk kemasan, dan kerja (seperti 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.

Khusus untuk Obat Generik, informasi kompatibilitas dapat mengacu pada data literatur.

P3 Prosedur Pembuatan

P3.1 Produsen Obat

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

P3.2 Formula *Batch*

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 *batch* dan total unit dosis harus disebutkan.
- Uraian semua tahapan pembuatan Obat.

Pustaka: Pedoman ICH Q6B (Produk Biologi).

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).
- Deskripsi sistem identifikasi *batch*, serta penentuan *batch* dalam tahap pengisian, liofilisasi (jika ada), dan pengemasan.

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.

Uji virologi yang dilakukan selama proses pembuatan harus dicantumkan. Informasi terperinci tentang keamanan virus harus dicantumkan dalam Aneks A.1.

Pustaka: Pedoman ICH Q2, Q6A (Obat Baru), Q6B (Produk Biologi).

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).

Evaluasi keamanan virus harus dicantumkan dalam Aneks A.1, jika diperlukan.

Pada umumnya *batch* yang diproduksi untuk validasi proses seharusnya berukuran sama dengan *batch* yang dimaksudkan untuk skala komersial dan penggunaan ukuran *batch* lain seharusnya dijustifikasi.

Penyampaian laporan validasi proses dapat menggunakan salah satu dari 2 (dua) opsi berikut:

Opsi 1: Laporan validasi dari 3 (tiga) *batch* skala produksi berturut-turut atau minimal dari 1 (satu) *batch* skala produksi atau 2 (dua) *batch* skala pilot.

Opsi 2: Jika tidak memungkinkan menyampaikan data dari 3 (tiga) *batch* produksi, maka dapat disampaikan:

1. Laporan pengembangan farmasetika
2. Data validasi 1 (satu) *batch* pilot disertai skema validasi untuk *batch* skala produksi.

Data diatas dilengkapi dengan surat komitmen yang menyatakan akan:

- Melakukan validasi 3 (tiga) *batch* produksi penuh secara berturut-turut sebelum produk diedarkan
- Menyerahkan laporan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam jangka waktu yang ditentukan atau menyediakan informasi untuk verifikasi pasca pemasaran oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Opsi 2 tidak dapat digunakan untuk: Produk Biologi/bioteknologi, produk dengan proses pembuatan non standar, seperti sterilisasi dan proses aseptik, dan produk spesifik, seperti bentuk sediaan lepas termodifikasi.

Batch Skala Pilot adalah *batch* Obat yang diproduksi dengan prosedur lengkap yang mewakili dan menggambarkan produksi *batch* skala produksi/komersial.

Pembuatan *batch* skala pilot harus mengikuti ketentuan 1/10 skala *batch* komersial serta tidak boleh kurang dari kapasitas minimum mesin produksi. Khusus untuk sediaan solid 1/10 skala *batch* komersial atau 100,000 tablet, dipilih yang lebih besar.

Batch Skala Produksi/Komersial adalah *batch* Obat yang dibuat pada skala produksi dengan menggunakan peralatan dalam fasilitas produksi sesuai dengan yang diajukan untuk Registrasi.

Pustaka: *ASEAN Guideline on process validation*; Pedoman ICH Q6A (Obat Baru), Q6B (Produk Biologi).

P4 Spesifikasi dan Metode Analisis Eksipien

P4.1 Spesifikasi

Informasi spesifikasi eksipien harus dicantumkan sesuai dengan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

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

P4.2 Prosedur Analisis

Prosedur analisis yang digunakan untuk pengujian eksipien dicantumkan jika diperlukan.

Informasi prosedur analisis harus dicantumkan sesuai dengan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

Pustaka: Pedoman ICH Q2, Q6B (Produk Biologi).

P4.3 Validasi Prosedur Analisis

Informasi validasi analisis termasuk data percobaan, untuk prosedur analisis yang digunakan untuk menguji eksipien harus dicantumkan **jika diperlukan** (misalnya untuk metode pengujian *in-house*).

Pustaka: Pedoman ICH Q2, Q6B (Produk Biologi).

P4.4 Justifikasi untuk spesifikasi Eksipien

Justifikasi untuk spesifikasi eksipien yang diajukan harus dicantumkan jika diperlukan (misalnya untuk spesifikasi non-Farmakope).

Kajian risiko pemenuhan mutu eksipien dilakukan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai kajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat.

Pustaka: Pedoman ICH Q3C (Obat Baru), Q6B (Produk Biologi).

P4.5 Eksipien bersumber dari hewan dan/atau manusia

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

Informasi terperinci tentang keamanan virus harus disediakan dalam Aneks A.1.

Pustaka: Pedoman ICH Q5A (Produk Biologi), Q5D (Produk Biologi), Q6B (Produk Biologi).

Khusus untuk Obat Generik, informasi Eksipien bersumber dari hewan dan/atau manusia harus dicantumkan sesuai dengan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P4.6 Eksipien Baru

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

P5 Spesifikasi dan Metode Analisis Obat

P5.1 Spesifikasi

Spesifikasi Obat harus dicantumkan.

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

P5.2 Prosedur Analisis

Prosedur analisis yang digunakan untuk pengujian Obat harus dicantumkan.

Pustaka: Pedoman ICH Q2, Q6B (Produk Biologi).

P5.3 Laporan Validasi Prosedur Analisis

Informasi validasi prosedur analisis termasuk data percobaan digunakan untuk pengujian Obat perlu dicantumkan. Untuk metode Farmakope, verifikasi harus disediakan.

Pustaka: Pedoman ICH Q2, Q6B (Produk Biologi); *ASEAN Guideline for validation of analytical procedure*.

P5.4 Analisis *Batch*

Uraian *batch* dan hasil analisis *batch* perlu dicantumkan.

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

Pustaka: Pedoman ICH Q3A (Obat Baru), Q3C (Obat Baru), Q6A (Obat Baru), Q6B (Produk Biologi).

Produk Biologi

Ringkasan protokol produksi dan pengendalian tiga lot produk jadi berturut-turut. Protokol ini harus mengikuti format yang tersedia yang direkomendasikan oleh WHO dalam persyaratan khusus untuk produksi dan pengendalian biologi tertentu yang diajukan.

Khusus untuk Obat Generik, ringkasan tabel analisis *batch* dengan grafik yang sesuai ketentuan perlu dicantumkan. Untuk Registrasi Baru Obat Generik, ringkasan tabel analisis *batch* dengan Obat inovator perlu dicantumkan.

P5.5 Karakterisasi impuritas/cemaran

Informasi karakterisasi impuritas/cemaran harus dicantumkan jika informasi belum tersedia pada butir S3.2 impuritas/cemaran.

Informasi karakterisasi impuritas/cemaran harus dicantumkan sesuai dengan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen

Pustaka: Pedoman ICH Q3B (Obat Baru), Q6A (Obat Baru), Q6B (Produk Biologi).

P5.6 Justifikasi Spesifikasi

Justifikasi penetapan spesifikasi Obat perlu diberikan.

Informasi justifikasi spesifikasi harus dicantumkan sesuai dengan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

Pustaka: Pedoman ICH Q3B (Obat Baru), Q6A (Obat Baru), Q6B (Produk Biologi).

P6 Baku Pembanding

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

Baku pembanding yang tercantum dalam Farmakope harus digunakan. Dalam hal baku pembanding tidak tercantum dalam Farmakope, digunakan baku pembanding dari produsen dengan mencantumkan informasi baku pembanding tersebut.

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

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 mengenai kesesuaian sistem kemasan dengan Obat harus dicantumkan pada P2.

P8 Stabilitas

Diperlukan bukti untuk menunjukkan bahwa produk bersifat stabil, memenuhi spesifikasi Produk Jadi selama masa simpan/batas kedaluwarsa (*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.

P8.1 Ringkasan Stabilitas dan Kesimpulan

Ringkasan stabilitas yang menunjukkan bahwa produk stabil selama masa simpan/batas kedaluwarsa (*shelf-life*) yang diusulkan.

Pustaka: Pedoman ICH Q1A (R2), Q1B, Q2, Q5C; *ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product*.

P8.2 Protokol Stabilitas Pascapemasaran dan Komitmen Uji Stabilitas

Protokol uji stabilitas pascapemasaran dan komitmen untuk melakukan uji stabilitas lanjutan harus diserahkan jika data stabilitas yang diserahkan belum dilakukan hingga masa simpan/batas kedaluwarsa (*shelf-life*) yang diajukan.

Pustaka: Pedoman ICH Q1A (R2), Q5C; *ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product*.

P8.3 Data Stabilitas

Hasil uji stabilitas harus disajikan dalam format sesuai ketentuan (contohnya, tabel, grafik, narasi) termasuk informasi prosedur

analisis yang digunakan untuk menghasilkan data dan validasi dari prosedur tersebut.

Pemilihan *Batch* pada uji stabilitas harus memenuhi ketentuan, sebagai berikut:

- 1) Untuk Zat Aktif Baru, data stabilitas minimal 3 (tiga) *batch* primer.
- 2) Untuk Obat Generik dan Variasi
 - a) Untuk bentuk sediaan konvensional (misalnya, bentuk sediaan padat lepas cepat, larutan) dan Zat Aktif diketahui bersifat stabil, data stabilitas minimal 2 (dua) *batch* skala pilot.
 - b) Untuk bentuk sediaan kritis (misalnya, bentuk sediaan pelepasan diperpanjang, produk steril) atau Zat Aktif diketahui bersifat tidak stabil, data stabilitas minimal 3 (tiga) *batch* primer.
- 3) Proses pembuatan produk *batch* primer harus menggambarkan proses yang akan digunakan *batch* skala produksi dan menghasilkan Obat yang memiliki mutu dan memenuhi spesifikasi yang sama dengan Obat yang akan diedarkan.

Pustaka: *ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product; ASEAN Guideline on Validation of Analytical Procedure; WHO Guideline on stability evaluation of Vaccines.*

- P8.4 Uraian prosedur untuk menjamin rantai dingin (jika diperlukan)
- Uraikan secara rinci langkah-langkah yang digunakan untuk menjamin kondisi suhu dan kelembaban yang memadai untuk pengiriman produk jadi dari tempat produksi ke tempat penjualan akhir, termasuk semua tahap penyimpanan dan distribusi serta yang menunjukkan kontrol yang dilakukan di setiap tahap. Uraian ini harus ditandatangani oleh profesional yang bertanggung jawab untuk itu.

P9 Bukti Ekuivalensi

Persyaratan untuk Obat Generik:

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 Pengawas Obat dan Makanan dan *Guideline for Bioavailability and Bioequivalence Studies* atau *WHO Manual for Drug Regulatory Authority*.

Pustaka:

- Pedoman Uji Bioekivalensi Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- *WHO, Regulatory Support Series No 5, "Bioequivalence Studies in Humans"*.
- *ASEAN Guideline on Bioequivalence Study*.
- *ICH Guideline on Bioequivalence Study* (e.g. ICH M13A, etc).

SUBBAGIAN C: DAFTAR PUSTAKA

Daftar pustaka harus disertakan.

ANEKS

A.1 Evaluasi Keamanan Bahan Adventif (*Adventitious Agents*) (nama, bentuk sediaan, produsen)

Bahan adventif adalah mikroorganisme atau agen infeksius yang mencemari kultur sel atau bahan sumber, termasuk namun tidak terbatas pada bakteri (termasuk mycoplasma/spiroplasma), jamur, mikobakteri, rickettsia, protozoa, parasit, virus, serta agen penyebab *Transmissible Spongiform Encephalopathies* (TSE) seperti prion, yang secara tidak sengaja masuk ke dalam proses pengumpulan bahan baku atau proses pembuatan Produk Biologi.

Informasi yang menilai risiko terhadap potensi kontaminasi dengan bahan adventif harus dicantumkan dalam bagian ini.

Untuk bahan adventif non-virus:

Informasi rinci tentang pencegahan dan pengendalian bahan adventif non-virus (misalnya, TSE, bakteri, mikoplasma, jamur) harus dicantumkan. Informasi ini dapat mencakup sertifikasi dan/atau pengujian bahan baku dan eksipien, dan pengendalian proses produksi, dari bahan baku, proses, dan bahan adventif.

Pustaka: ICH Q5A, Q5D, dan Q6B

Untuk bahan adventif virus:

Informasi rinci dari studi evaluasi keamanan virus harus dicantumkan di bagian ini. Studi evaluasi virus harus menunjukkan bahwa bahan yang digunakan dalam produksi dianggap aman, dan pendekatan yang digunakan untuk menguji, mengevaluasi, dan menghilangkan potensi risiko selama pembuatan sudah sesuai. Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi harus merujuk ke Q5A, Q5D, dan Q6B untuk panduan lebih lanjut.

Bahan yang Berasal dari Biologi

Informasi penting untuk mengevaluasi keamanan virologi bahan yang berasal dari hewan atau manusia (misalnya cairan biologis, jaringan, organ, lini sel) harus tersedia (Lihat informasi terkait di S.2.3, dan P.4.3). Untuk lini sel, informasi tentang pemilihan, pengujian, dan penilaian keamanan untuk potensi kontaminasi virus pada sel dan kualifikasi virus pada bank sel juga harus tersedia (Lihat informasi terkait di S.2.3).

Pengujian pada tahap produksi yang tepat

Pemilihan uji virologi yang dilakukan selama pembuatan (misalnya, substrat sel, pengujian massal yang belum diproses atau pengujian pasca pembersihan virus) harus dibenarkan. Jenis pengujian, sensitivitas dan spesifisitas pengujian, jika berlaku, dan frekuensi pengujian harus disertakan. Hasil pengujian untuk mengonfirmasi, pada tahap pembuatan yang tepat, bahwa produk bebas dari kontaminasi virus harus diberikan (Lihat informasi terkait di S.2.4 dan P.3.4).

Pengujian Virus pada Produk Ruahan yang Belum Diproses

Sesuai dengan Q5A dan Q6B, hasil pengujian virus pada produk ruahan yang belum diproses harus disertakan.

Studi Pembersihan Virus

Sesuai dengan Q5A, dasar pemikiran dan rencana tindakan untuk menilai pembersihan virus serta hasil dan evaluasi studi pembersihan virus harus

disediakan. Data dapat mencakup data yang menunjukkan validitas model yang diperkecil dibandingkan dengan proses skala komersial; kecukupan prosedur inaktivasi atau penghilangan virus untuk peralatan dan bahan manufaktur; dan langkah-langkah manufaktur yang mampu menghilangkan atau menonaktifkan virus (Lihat informasi terkait di S.2.5 dan P.3.5).

Pustaka: ICH: Q5A, Q5D, dan Q6B.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN VI
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
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*).

Substansi dokumen nonklinik dapat berbeda tergantung dari jenis Obat (misalnya, vaksin, produk terapi *advanced*, Obat Generik). Persyaratan data klinik Obat dapat mengacu pada pedoman nasional (antara lain: pedoman penilaian khasiat dan keamanan Obat anti kanker, pedoman penilaian biosimilar) dan internasional yang berlaku (antara lain: ICH, WHO).

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 umumnya tidak dipersyaratkan untuk Obat Generik, kecuali Obat Generik yang menggunakan *novel excipient*. *Novel excipient* atau eksipien baru adalah eksipien yang digunakan untuk pertama kalinya dalam suatu produk atau digunakan melalui rute pemberian yang baru. Dokumen nonklinik untuk Produk Biosimilar mengacu pada Pedoman Umum Penilaian Produk Biosimilar.

Interpretasi data, relevansi klinik dari temuan nonklinik, hubungan silang dengan aspek mutu Obat dan implikasi dari temuan nonklinik untuk penggunaan Obat yang aman (yaitu sebagaimana berlaku untuk pelabelan) harus dibahas dalam tinjauan nonklinik.

SUBBAGIAN A: TINJAUAN STUDI NONKLINIK

Tinjauan Studi Nonklinik harus memberikan analisis informasi yang terintegrasi.

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 *batch* dari Zat Aktif Obat yang digunakan dalam studi ini harus dijelaskan. Jika literatur ilmiah terpublikasi digunakan sebagai pengganti studi yang dilakukan oleh Pelaku Usaha, 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 embrio-fetal, 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 Pelaku Usaha 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

Farmakokinetik umumnya tidak diperlukan untuk vaksin dan produk terapi *advance*.

Informasi farmakokinetik pada vaksin dan produk terapi *advance* dibutuhkan jika vaksin dan produk terapi *advance* tersebut menggunakan *novel adjuvant* atau *novel excipient* dan parameter yang diamati hanya distribusi zat tersebut dalam organ dan sistem tubuh.

Novel excipient atau eksipien baru adalah eksipien yang digunakan untuk pertama kalinya dalam suatu produk, atau digunakan melalui rute pemberian yang baru. *Novel adjuvant* adalah *adjuvant* baru yang belum pernah digunakan pada produk vaksin.

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.
- Ekskresi 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.
- Karsinogenesis.
- 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. Pelaku Usaha 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, Pelaku Usaha 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 Pelaku Usaha 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 Pengawas Obat dan Makanan. 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.

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).

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.

- 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 Karsinogenesis
 - 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 embrio-fetal (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)				
<u>Jenis studi</u>	<u>Sistem Uji</u>	<u>Cara Pemberian</u>	<u>Fasilitas Pengujian</u>	<u>No. Studi</u>	<u>Lokasi (3)</u> <u>Vol.</u>	<u>Hal</u>
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 ¹⁴ C					
(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

Obat Uji :

(Data dapat ditabulasi seperti format 2.3.2.3 (jika diminta))

RANCANGAN

Format A

Obat Uji:

2.3.2.5 Farmakokinetik: Distribusi organ

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:
Waktu sampling:

	Kadar (unit)					
Jaringan/ organ	T (1)	T (2)	T (3)	T(4)	T(5)	T ½

Informasi tambahan:

¹⁾(Jaringan)/(Plasma)

2.3.2.5 Farmakokinetik Distribusi Organ

Alternatif Format B

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:

Obat Uji:
Lokasi dalam CTD:
No studi.

Vol. Halaman

Jaringan /organ	<u>Ct</u>		<u>Waktu <i>sampling</i> terakhir</u>			<u>AUC</u>	<u>t ½</u>
	<u>Kadar</u>	<u>T/P ¹⁾</u>	<u>Kadar</u>	<u>T/P ¹⁾</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>Konsentrasi yang diuji</u>	<u>% ikatan</u>	<u>No. Studi</u>	<u>Lokasi dalam CTD</u> <u>Volume</u> <u>Halaman</u>	
Informasi tambahan:					

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

Obat Uji: (2)						
Lokasi dalam CTD: Vol. Halaman						
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)						
Dam: (3)						
Janin: (3)						
Informasi tambahan:						
Informasi tambahan:						
Lokasi dalam CTD: Vol. Halaman						
No.Studi						
<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:

RANCANGAN

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	% Senyawa dalam Sampel			Lokasi dalam CTD		
				Senyawa Induk	M1	M2	No studi	Vol	Halaman
	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 <i>in vitro</i>		Obat Uji:	
		Lokasi dalam CTD:	Vol.
		No. studi	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:	Vol.	Halaman
		No. studi		
Jenis studi:	<i>Catatan. Hanya Studi Nonklinik</i>			
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)	Urin	Feses	Total	Urin	Feses	Total	Urin	Feses	Total	Urin	Feses	Total
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: No. Studi.	Vol.	Halaman
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:			

2.4.2.2 Toksikokinetik		Tinjauan Studi Toksikokinetik		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>Zat Aktif</u>		Obat Uji (1)
<u>No. Batch</u>	<u>Kemurnian (%)</u>	<u>Kemurnian tertentu (1)</u>	<u>Nomor Studi</u>	<u>Jenis Studi</u>
SPESIFIKASI				
<u>YANG DIAJUKAN:</u>				
(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.				

2.4.2.6. Toksisitas Dosis Berulang				Studi Nonpivotal (1)		Obat 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 CTD:		Vol.	Hal.
Tanggal Dosis Pertama:		Cara Pemberian:		Kepatuhan thd GLP:			
Ciri-ciri Khusus:		Pembawa/Formulasi:					
NOAEL:							
Dosis Harian (mg/kg)		0 (Kontrol)					
Jumlah Hewan Uji		J:	B:	J:	B:	J:	B:
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)							

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 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: Vol. Hal.	
Sistem Metabolisme:		Jumlah Sel/Kultur yang Dianalisis:			
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:		Vol.
Umur:		Cara Pemberian:		Hal.		
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	J: B:	J: B: J: B:
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)

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)	
Spesies/ <u>Strain</u>	Cara Pemberian Obat (Pembawa / <u>Formulasi</u>)	Periode Pemberian <u>Dosis</u>	Dosis <u>mg/kg</u>	Jumlah <u>per kelompok</u>	Temuan <u>Penting</u>	Nomor <u>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:			
F ₀ Jantan :			
F ₀ Betina :			
F ₁ 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)
<u>Dosis harian (mg/kg)</u>	<u>0 (Kontrol)</u>		
<u>Betina</u>	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 <i>Litter</i> Rerata Jumlah <i>Corpora Lutea</i> Rerata Jumlah Implantasi % Rerata Kehilangan Praimplantasi Rerata Jumlah <i>conceptuses</i> hidup Rerata Jumlah Resorpsi Jumlah <i>conceptuses</i> mati % rerata kehilangan pascaimplantasi		
-	Tidak ada temuan penting.	+ Ringan	++ Sedang
(7)*	- p<0.05 ** - p<0.01	+++ Berat	(6)
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 DILIHA T 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)	Toksikitas reproduksi dan pengembangan - Efek pada Pengembangan Embrio janin (3)	Judul Laporan:	Obat uji: (2)		
Desain studi :		Lama pemberian Obat:	No Studi.		
Species/Strain :		Hari Kawin: (8)			
Umur awal studi:		Hari Bagian-C:	Lokasi dalam CTD:	Vol.	Hal.
Tanggal pemberian dosis pertama:		Cara pemberian:			
Ciri-ciri khusus :		Pembawa/Formulasi:	Kepatuhan terhadap GLP:		
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 nekropsi				
	Berat badan (% ^a)				
	Konsumsi makanan (% ^a)				
	Rerata jumlah Corpora Lutea				
	Rerata jumlah implantasi				
	Rerata % kehilangan praimplantasi				
-	Tidak ada temuan penting	+ Ringan	++ Sedang	+++ Berat (6)	G = Hari kehamilan
(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)
<u>Dosis Harian (mg/kg)</u>		<u>0 (Kontrol)</u>	
<u>Litters:</u>	Jumlah <i>Litter</i> yang dievaluasi		
	Jumlah Janin Hidup		
	Rerata jumlah Resorpsi		
	Jumlah <i>Litter</i> dengan Janin Mati		
	Rerata % Kehilangan Pascaimplantasi		
	Rerata Berat Badan Janin (g)		
	Rasio Jenis Kelamin Janin		
	Kelainan Janin:		
	<i>External Gross</i>		
	Anomali Viseral		
	Anomali Rangka		
	Total Janin yang terpengaruh (<i>Litter</i>)		
- Tidak ada temuan yang penting			
* - p < 0.05 ** - p < 0.01			

2.4.2.14 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan - Efek pada Perkembangan Pra dan Pascakelahiran, Termasuk Fungsi Maternal (3)

Desain Studi:

Spesies/Galur:

Usia Awal Studi

Tanggal Pemberian Dosis Pertama:

Ciri-ciri Khusus:

NOAEL

F0 Betina:

F1 Jantan:

F1 Betina:

Dosis Harian (mg/kg)

Fo Betina:

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

Judul Laporan:

Obat Uji: (2)

Lama Pemberian Obat: No. Studi

Hari Kawin: (8)

Cara Pemberian: Lokasi dalam CTD: Vol. Hal.

Pembawa/Formulasi:

Litter yang Berkumpul/Tidak

Berkumpul:

Kepatuhan terhadap GLP:

0 (Kontrol)

(5)

(6)

- Tidak ada temuan yang penting. + Ringan ++ Sedang +++ Berat (6) G = Hari Kehamilan L = Hari Laktasi
(7)* - p<0.05 ** - p<0.01
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)

2.4.2.14 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan		No. Studi	(Lanjutan)
Dosis Harian (mg/kg)		0 (Kontrol)	
F1 <i>Litter</i> . Sebelum disapih	Jumlah <i>Litter</i> yang dievaluasi		
	Rerata Jumlah Implantasi		
	Rerata Jumlah Anak/ <i>Litter</i>		
	Rerata Jumlah Anak Lahir Hidup / <i>Litter</i>		
	Jumlah <i>Litter</i> dengan Anak Lahir Mati		
	Anak yang Bertahan Hidup Sampai Hari ke-4		
	Anak yang Bertahan Hidup Sampai Disapih		
	Jumlah Total <i>Litter</i> yang Hilang		
	Perubahan Berat Badan Anak ^a (g)		
	Rasio Jenis Kelamin Anak		
F1 <i>Jantan</i> . Setelah disapih	Tanda-Tanda Klinik Anak		
	Pengamatan Pascakematian Anak		
	Jumlah anak setelah disapih per <i>Litter</i> yang dievaluasi		
	Jumlah mati atau dikorbankan		
	Pengamatan Klinik		
	Pengamatan nekropsi		
	Perubahan berat badan ^b (g)		
	Konsumsi Makanan (%) ^c		
	Pemisahan <i>Preputial</i>		
	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
	- p<0.05 ** - p<0.01		+++ Berat (6)
	(7)*		
	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)	
<u>F1 Betina:</u> Setelah disapih	Jumlah Anak Setelah Disapih 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 <i>Corpora Lutea</i> Rerata Jumlah Implantasi Rerata % Kehilangan Praimplantasi	
<u>F2 Litter:</u>	Rerata jumlah zigot yang hidup/ <i>Litter</i> Rerata Jumlah Resorpsi Jumlah <i>Litter</i> dengan zigot mati Jumlah zigot mati Rerata % kehilangan Pascaimplantasi Berat Badan Janin (g) Rasio Jenis Kelamin janin (% jantan) Anomali Janin	
- (7)* a - b -	Tidak ada temuan yang penting. - p<0.05 Sejak disapih sampai kawin. Pada akhir periode <i>prematuring</i> 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)	+ Ringan ++ Sedang +++ Berat (6)

2.4.2.14 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan

No. Studi (Lanjutan)

Dosis Harian (mg/kg)

F1 Betina:

Setelah disapih

Jumlah anak setelah disapih yang dievaluasi
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
Jumlah *Litter* yang dievaluasi
Rerata Jumlah Implantasi
Rerata Jumlah Anak/*Litter*
Rerata Jumlah Anak Lahir Hidup/*Litter*
Rerata Jumlah Anak Lahir Mati /*Litter*
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

0 (Kontrol)

*Catatan: Format
Alternatif untuk
Kelahiran Normal*

- 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).

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 diringkaskan.
(2) *International Nonproprietary Name (INN)*.

2.3.2.17 Studi Toksisitas Lokal (1)

<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>
---------------------------	---------------------------	-----------------------------------	--------------------------	--	-----------------------------	------------------------

Obat uji: (2)

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

. KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN VII
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
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*).

Substansi dokumen klinik dapat berbeda tergantung dari jenis Obat (misalnya, vaksin, produk terapi *advanced*, Obat Generik). Persyaratan data klinik Obat dapat mengacu pada pedoman nasional (antara lain: pedoman penilaian khasiat dan keamanan Obat anti kanker, pedoman penilaian biosimilar) dan internasional yang berlaku (antara lain: ICH, WHO).

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 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 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/ *Pharmacokinetics* (PK), farmakodinamik/ *Pharmacodynamics* (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).

RANCANGAN

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 Pelaku Usaha dalam mendesain tabel untuk studi biofarmasetika. Pelaku Usaha 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 hepatik, 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. Pelaku Usaha 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, Pelaku Usaha 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 pembanding, 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 pembanding 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 pembanding 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 pembanding, 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 pemaparan 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 pemaparan 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 berpembandingan atau bagian dari studi berpembandingan, seperti studi berpembandingan plasebo, berpembandingan positif, berpembandingan 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 pembandingan 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 ini 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, ketidakmunculannya 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 berpembandingan.

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

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

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

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.

RANCANGAN

Tabel 1. Matriks Keseluruhan Studi Klinik

	Identitas Studi	Lokasi Laporan Studi	Tujuan Studi	Desain Studi dan Jenis Pembanding	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, berpembanding-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, berpembanding-aktif	Tablet, 50mg, oral, setiap 8 jam	300 (152 Obat uji, 148 pembanding 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/ bioavailabilitas (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 pasien.
- 2.5. Laporan Studi Khasiat dan Keamanan
 - 2.5.1. Laporan studi klinik berpembandingan terkait klinis indikasi.
 - 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 *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 *batch* 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 *batch* dan/atau pelulusan *batch* 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.

Studi farmakokinetik pada manusia umumnya tidak diperlukan untuk vaksin dan produk terapi *advance*. Informasi farmakokinetik

pada vaksin dan produk terapi *advance* dibutuhkan jika vaksin dan produk terapi *advance* tersebut menggunakan *novel adjuvant* atau *novel excipient* dan parameter yang diamati hanya distribusi zat tersebut dalam organ dan sistem tubuh.

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 Pasien dan Tolerabilitas Awal

Laporan studi PK dan tolerabilitas awal pada pasien 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 berpembandingan 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 Pasien PD dan PK/PD
Studi PD dan/atau PK/PD pada pasien 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 pembandingan, 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 berpembandingan plasebo, baik dilakukan di awal ataupun di akhir, ditempatkan pada Bab 5.1. Studi keamanan berpembandingan, termasuk studi dalam kondisi yang tidak untuk didaftarkan, juga dilaporkan dalam Bab 5.1.

2.5.2. Laporan Studi Klinik tanpa Pembandingan
Laporan studi klinik tanpa pembandingan (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 klin indikasi.
- Laporan studi keamanan berpembandingan yang tidak dilaporkan di tempat lain.
- Laporan studi dengan atau tanpa pembandingan yang tidak terkait klin 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 berpembanding.
- 4.3 Insidensi kejadian yang tidak diharapkan dalam database gabungan uji berpembanding aktif dan plasebo.
- 4.4 KTD dalam *database* gabungan studi berpembanding aktif dan Berpembanding plasebo.
- 4.5 *Withdrawal* subjek oleh studi: studi berpembanding.
- 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 bets tablet 200 mg dengan bets 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 1.2. Ringkasan Studi Disolusi *In Vitro*

Studi Ref. No.	Identitas Produk / No. Bets	Bentuk sediaan	Kondisi	Jumlah Unit Dosis	Waktu pengumpulan Rata-rata % Terdisolusi (kisaran)	Lokasi Laporan Studi
1821	979-03	25 mg Kap.	Disolusi: Peralatan 2 (USP) Kecepatan Rotasi: 50 rpm Medium/suhu: air 37°	12	10 20 30 (min) 42 (32-49) 71 (58-85) 99 (96-100) (%)	

Tabel 2.1 Ringkasan Studi PK Interaksi Obat-Obat

Studi/ Protokol# (negara)	Identitas Produk/ Bets # (NME)	Tujuan Studi	Desai n 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
								C _{max}	T _{max}	AUC	T _{1/2}	CL/kg	C _{max}	AUC	
						Substrat	Obat yang berinteraksi								
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 r/mL	4.25 (30) hr	0.05 (20) mL/m in/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 r/mL	4.75 (35) hr	0.04 (22) mL/m in/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 r/mL	40 (35) hr	0.04 (30) mL/m in/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 r/mL	42 (37) hr	0.39 (34) mL/m in/kg			
002 (UK)	19B2 Bets 0035	Pengaruh Cimetidine terhadap Obat X	<i>Cross over, Single sequen ce</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 r/mL	4.4 (30) hr	0.05 (20) mL/m in/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 r/mL	5.2 (30) hr	0.03 (20) mL/m in/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 pembanding	Obat Uji & Pembanding 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 SelesaiApr 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,	Mei-98 Masih berlangsung pada Mei 2001	Acak, <i>open label</i> , paralel Plasebo dan respon-dosis	PT: 100 mg po bid PT: 50 mg po bid	Khasiat dan Keamanan, Khasiat dan Keamanan jangka panjang	34/30 30/28	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.

	Smith & Jones CRO	126/400		PT: 25 mg po bid Plasebo		34/32 28/26			
--	----------------------	---------	--	--------------------------------	--	--------------------	--	--	--

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	26/20	162/95	153/93	153/93	-4		20	
	Plasebo	28/26	166/97	160/92	159/91			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)							Persen
	0 < Dosis ≤ 5 mg	5 < Dosis ≤ 10 mg	10 < Dosis ≤ 20 mg	20 < Dosis ≤ 30 mg	30 < Dosis ≤ 50 mg	50 mg < Dosis	Total (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 18 - 40 40 - 64 65 - 75 >75	N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)	N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)	N (%) N (%) N (%) N (%) N (%)
Jenis Kelamin Perempuan Laki-laki	N (%) N (%)	N (%) N (%)	N (%) N (%)
Ras Asia Berkulit hitam Kaukasia Lainnya	N (%) N (%) N (%) N (%)	N (%) N (%) N (%) N (%)	N (%) N (%) N (%) N (%)
Faktor-Faktor Lain			

Tabel 4.3 Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) dalam *Database* Gabungan Studi Berpembanding Aktif dan Plasebo

Sistem Tubuh/KTD	Obat Uji			Plasebo	Pembanding Aktif 1	Pembanding Aktif 2	
	Semua dosis n = 1685	10 mg n = 968	20 mg n = 717	n = 425	20 mg n = 653	50 mg n = 334	100 mg n = 546
Tubuh secara keseluruhan							
Pusing	19 (1%)	7 (1%)	12 (2%)	6 (1%)	23 (4%)	1 (<1%)	3 (1%)
Dll							
Kardiovaskular							
Hipotensi Postural	15 (1%)	10 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)	7 (1%)	6 (2%)	12 (2%)
Dll							
Gastrointestinal							
Konstipasi							

Tabel 4.4 Insidensi Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) dalam Studi Individual

	Kejadian yang Dilaporkan Menurut Kelompok Uji							
Sistem Tubuh/KTD	Studi 95-0403			Studi 96-0011		Studi 97-0007		Studi 98-0102s
	Obat x 60 mg bid N =104	Obat x 30 mg bid N =102	Plasebo N = 100	Obat x 60 mg bid N = 500	Plasebo N = 495	Obat x 60 mg bid N = 200	Obat y 100 mg qd N = 200	Obat x 60 mg bid N = 800
Tubuh secara keseluruhan								
Pusing	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Dll	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Kardiovaskular								
Hipotensi Postural								
Dll								
Gastrointestinal								
Konstipasi								

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

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,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN VIII
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

INFORMASI MINIMAL YANG HARUS DICANTUMKAN PADA LABEL*

No	Informasi yang harus dicantumkan	Bungkus Luar	Catch Cover/ Amplop	Etiket	Blister/ Strip	Blister (kemasan terkecil pada Obat Bebas dan Obat Bebas Terbatas)	Blister/Strip (kemasan terkecil pada Obat Bebas dan Obat Bebas Terbatas) jika Informasi Produk untuk pasien dalam bentuk elektronik	Etiket Ampul/ Vial
1	Nama Obat	√	√	√	√	√	√	√
	Nama dan kekuatan Zat Aktif ^{e)}	√	√	√	√	√	√	√
2	Bentuk sediaan	√	√	√	(-)	√	√	√ ^{e)}
3	Besar kemasan (unit)	√	√	√	(-)	(-)	(-)	√
4	Komposisi ^{h)}	√	√	√	(-)	√	√	√ ^{e)}
5	Nama dan alamat Pemilik Izin Edar	√	√	√	√ ^{d)}	√ ^{d)}	√ ^{d)}	√ ^{d)}
6	Nama dan alamat produsen	√	√	√	√ ^{d)}	√	(-)	√ ^{g) e)}
7	Nama dan alamat pemberi Lisensi	√	√	√	√ ^{d)}	√	(-)	(-)
8	Cara pemberian	√	√	√	(-)	(-)	(-)	√
9	Nomor Izin Edar	√	√	√	√	√	√	√
10	Nomor <i>batch</i>	√	√	√	√	√	√	√
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) l)}	√ ^{l)}	√ ^{b) l)}	(-)	√ ^{l)}	(-)	(-)
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. Label halal ⁱ⁾	√	√	√	√	√	√	√ ^{e)}
	e. Kandungan alkohol	√	√	√	(-)	(-)	(-)	√
20	Cara penyimpanan Obat (termasuk cara penyimpanan setelah rekonstitusi)	√	√	√	(-)	√	√	(-)
21	Label khusus, misalnya:							
	a. Informasi Harga Eceran Tertinggi (HET) ^{j)}	√	√	√	√	√	√	√ ^{e)}

No	Informasi yang harus dicantumkan	Bungkus Luar	Catch Cover/ Amplop	Etiket	Blister/ Strip	Blister (kemasan terkecil pada Obat Bebas dan Obat Bebas Terbatas)	Blister/Strip (kemasan terkecil pada Obat Bebas dan Obat Bebas Terbatas) jika Informasi Produk untuk pasien dalam bentuk elektronik	Etiket Ampul/ Vial
	b. Tanda khusus golongan Obat keras/bebas terbatas/bebas	√	√	√	(-)	√	√	(-)
	c. Logo obat generik (khusus untuk Obat Generik ⁱ⁾)	√	√	√	√	√	√	√ ^{e)}
	d. Identitas yang mampu telusur untuk menjamin keabsahan produk	√ ^{c)}	√ ^{c)}	√ ^{c)}	√ ^{c)}	√ ^{c)}	√ ^{c)}	√ ^{c)}
	e. Tanda khusus golongan narkotika	√	(-)	√	(-)	(-)	(-)	√ ^{e)}
	f. Tanda khusus radioaktif ^{k)}	√	(-)	√	(-)	(-)	(-)	√

Keterangan:

- *) Informasi harus jelas terbaca dengan ketentuan :
- a. Keterangan pada Label harus dicantumkan secara jelas, mudah dibaca, dan proporsional dengan luas permukaan Label. Yang dimaksud dengan proporsional adalah seimbang antara ukuran tulisan nama jenis, nama dagang, ataupun informasi yang dicantumkan pada Label, dengan ukuran luas permukaan Label.
 - b. Tulisan harus dicantumkan dengan ukuran huruf paling kecil sama dengan atau lebih besar dari huruf kecil “o” pada jenis huruf Calibri 6 point.
- 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 Ringkasan Karakteristik Produk/Brosur dan/atau Informasi Produk untuk Pasien.
- c) : penerapan identitas yang mampu telusur untuk menjamin keabsahan produk diatur dengan Peraturan Kepala Badan.
- d) : untuk alamat dapat dicantumkan nama kota dan/atau negara.
- e) : dikecualikan untuk ampul atau vial kurang dari 10 mL.
- f) : untuk alamat hanya nama negara.
- g) : a. pencantuman nama Zat Aktif sesuai *International Nonproprietary Name Modified* (INN_m) dengan kekuatan Zat Aktif yang memiliki efek terapeutik.
b. untuk Obat kombinasi yang mengandung 5 atau kurang Zat Aktif, seluruh Zat Aktif dicantumkan dengan nama INN_m.
c. untuk Obat yang mengandung lebih dari 5 Zat Aktif, nama INN_m Zat Aktif dapat dicantumkan jenis Zat Aktif, misalnya “multivitamin” (untuk Obat mengandung beberapa vitamin), “asam amino dan lipid” (untuk Obat mengandung beberapa asam amino dan lipid).
d. untuk vaksin yang mengandung lebih dari satu serotipe, pencantuman nama INN_m Zat Aktif mengikuti ketentuan WHO.
e. nama Zat Aktif dicantumkan dibawah nama Obat.
- h) dicantumkan nama dan kekuatan Zat Aktif, termasuk pencantuman keterangan tidak halal sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Zat Aktif dicantumkan sesuai INN_m disertai dengan bentuk garam dan hidrat sesuai dengan Zat Aktif yang digunakan
- i) : dicantumkan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- j) : informasi HET harus dicantumkan dan disampaikan kepada Kementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan melalui Sistem Informasi Kesehatan serta dievaluasi oleh Kementerian yang menyelenggarakan

- urusan pemerintahan di bidang kesehatan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- k) : dicantumkan untuk produk radiofarmaka yang mengandung radioaktif.
- l) : dicantumkan jika ada.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN
MAKANAN,

TARUNA IKRAR

RANCANGAN

LAMPIRAN IX
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
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 dan Perhatian
 9. Interaksi Obat
 10. Fertilitas, kehamilan dan menyusui (jika terdapat data fertilitas dapat dicantumkan pada bagian ini)
 11. Efek pada pengendara dan menjalankan mesin (jika Obat mempengaruhi kemampuan berkendara dan menjalankan mesin)
 12. Efek samping
 13. Overdosis dan pengobatan (jika ada)
 14. Cara kerja Obat, dan/atau Farmakodinamik dan/atau Farmakokinetik
 15. Data keamanan nonklinik (jika tersedia)
 16. Daftar Eksipien
 17. Ketidaktercampuran (jika produk perlu direkonstitusi terlebih dahulu sebelum digunakan)
 18. Cara penyimpanan
 19. Stabilitas/batas penggunaan setelah direkonstitusi atau setelah wadah dibuka (*in use stability*) (jika produk multidosis atau perlu direkonstitusi/diencerkan terlebih dahulu sebelum digunakan)
 20. Jenis dan besar kemasan
 21. Bentuk sediaan dan kemasan lain yang terdaftar (jika perlu)
 22. Nomor Izin Edar
 23. Nama Pemilik Izin Edar Obat
 24. Alamat Pemilik Izin Edar Obat
 25. Nama produsen
 26. Alamat produsen
 27. Nama industri pemberi Lisensi (jika produk merupakan produk Lisensi)
 28. Alamat industri pemberi Lisensi (jika produk merupakan produk Lisensi)
 29. Petunjuk penggunaan
 30. Cara rekonstitusi (jika produk perlu direkonstitusi terlebih dahulu sebelum digunakan)
 31. Tanggal disetujui pertama kali/Registrasi Ulang (jika perlu)
 32. Tanggal perubahan Informasi Produk (jika perlu)
 33. Tanda khusus golongan obat dapat dicantumkan
 34. Peringatan khusus
- Dicantumkan informasi dibawah ini jika sesuai:

- a. Harus dengan resep dokter
- b. Tanda peringatan Obat bebas terbatas (P.No.1- P.No.6)
- c. Kotak peringatan
- d. Keterangan tidak halal dicantumkan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
- e. Kandungan alkohol dicantumkan jika terdapat pada produk akhir (dalam bentuk persentase).
- f. Khusus produk radiofarmaka: rincian lengkap dosimetri radiasi internal.
- g. Pembuangan limbah Obat dan penanganan lainnya.
- h. Petunjuk pembuangan limbah Obat harus dicantumkan pada bagian ini, jika sesuai.
- i. Tindakan pencegahan khusus untuk penanganan dan pembuangan produk tertentu seperti sitotoksik dan beberapa Produk Biologi atau bahan limbahnya dapat dicantumkan.
- j. Penilaian Risiko Produk Terhadap Lingkungan (*Environmental Risk Assessment/ERA*)
Jika relevan, kesimpulan mengenai penilaian risiko produk terhadap lingkungan (*Environmental Risk Assessment/ERA*) harus dicantumkan.

B. INFORMASI PRODUK UNTUK PASIEN (Contoh) *) **)

1. Nama Obat
2. Bentuk sediaan
3. Komposisi Zat Aktif/Apa yang terkandung dalam Obat?
4. Kekuatan Obat/Berapa kekuatan Obat ini?
5. Pemerian Obat/Bagaimana penampakan Obat ini?
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 Obat mempengaruhi kemampuan berkendara dan menjalankan mesin)
13. Efek samping/Efek yang tidak diinginkan yang mungkin terjadi jika menggunakan Obat ini?
14. Overdosis dan Penanganannya/Apa tanda dan gejala kelebihan dosis? Apa yang harus dilakukan bila menggunakan Obat ini melebihi dosis yang dianjurkan? (jika perlu)
15. Cara penyimpanan/Bagaimana cara menyimpan Obat ini?

16. Batas penggunaan setelah direkonstitusi atau setelah wadah dibuka/ Berapa lama Obat ini dapat digunakan setelah kemasan dibuka? (jika produk multidosis atau perlu direkonstitusi/diencerkan terlebih dahulu sebelum digunakan)
17. Informasi Lain/Informasi apa yang harus diketahui dari Obat ini?
 - a. Petunjuk Penggunaan/ Bagaimana cara menggunakan Obat ini?
 - b. Formula Obat/Apa kandungan Obat ini?
 - c. Informasi lain terkait Obat dicantumkan menggunakan kalimat berikut: "Jika anda memiliki pertanyaan lebih lanjut terhadap penggunaan Obat ini, tanyakan kepada dokter, apoteker, atau perawat Anda".
18. Jenis dan besar kemasan
19. Nomor Izin Edar
20. Nama Pemilik Izin Edar Obat
21. Alamat Pemilik Izin Edar Obat
22. Nama Produsen
23. Alamat Produsen
24. Nama Industri Pemberi Lisensi (jika produk merupakan produk Lisensi)
25. Alamat Industri Pemberi Lisensi (jika produk merupakan produk Lisensi)
26. Tanggal perubahan (jika perlu)
27. Peringatan Khusus, misalnya:
 - a. Harus dengan resep dokter
 - b. Tanda peringatan Obat bebas terbatas (P.No.1- P.No.6)
 - c. Kotak peringatan
 - d. Keterangan tidak halal dicantumkan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - e. Kandungan alkohol dicantumkan jika terdapat pada produk akhir (dalam bentuk persentase).
 - f. Khusus produk radiofarmaka: rincian lengkap dosimetri radiasi internal.
 - g. Pembuangan limbah Obat dan penanganan lainnya.
 - h. Petunjuk pembuangan limbah Obat harus dicantumkan pada bagian ini, jika sesuai.
 - i. Tindakan pencegahan khusus untuk penanganan dan pembuangan produk tertentu seperti sitotoksik dan beberapa produk biologi atau bahan limbahnya dapat dicantumkan.
 - j. Penilaian Risiko Produk Terhadap Lingkungan (*Environmental Risk Assesment/ERA*)
Jika relevan, kesimpulan mengenai penilaian risiko produk terhadap lingkungan (*Environmental Risk Assesment/ERA*) harus dicantumkan.

Keterangan:

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

**) Informasi yang dicantumkan pada tiap bagian mengacu pada peraturan yang mengatur mengenai standar informasi Obat.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN X
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

KELENGKAPAN DOKUMEN PRAREGISTRASI

A. DOKUMEN ADMINISTRATIF

1. Surat pengantar.
2. Sertifikat dan dokumen administratif lain sesuai Lampiran IV.
3. Dokumen pertimbangan penetapan Jalur Evaluasi 50 (lima puluh) Hari
Dokumen yang menyatakan bahwa Obat dikembangkan melalui mekanisme Obat pengembangan baru dan merupakan Registrasi pertama dengan investasi di Indonesia.
4. Dokumen pertimbangan penetapan Jalur Evaluasi 75 (tujuh puluh lima) Hari untuk Registrasi pertama Obat Generik Pertama dengan investasi di Indonesia
Dokumen yang menyatakan Obat merupakan registrasi pertama Obat Generik Pertama dengan investasi di Indonesia.
5. Dokumen pertimbangan untuk persyaratan Registrasi yang telah disetujui di negara referensi (*reference country*) dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik untuk Jalur Evaluasi 75 (tujuh puluh lima) Hari untuk Registrasi Variasi terkait Mutu dan Jalur Evaluasi 90 (sembilan puluh) Hari sebagai berikut:
 - 5.1 Informasi status peredaran dilengkapi bukti yang sah.
 - 5.2 Dokumen *Unredacted Assessment Report* (AR) lengkap merupakan dokumen dalam Bahasa Inggris yang diterbitkan badan otoritas suatu negara referensi yang telah melakukan evaluasi menyeluruh, dengan persyaratan indikasi, posologi, dan mutu yang diajukan memiliki kesesuaian dengan yang telah disetujui di negara referensi tersebut.
Jika disetujui di lebih dari satu negara referensi, harus dibuat matriks sandingan.
Ketentuan Registrasi dengan negara referensi:
 - 5.2.1. Kriteria pemilihan negara referensi:
 - 5.2.1.1. Negara yang akan menjadi referensi merupakan Negara dengan sistem evaluasi yang dikenal baik dan telah mempublikasikan AR dalam Bahasa Inggris;
 - 5.2.1.2. Telah menjadi negara referensi oleh banyak negara lain; dan
 - 5.2.1.3. Negara yang akan menjadi referensi telah melakukan evaluasi menyeluruh (*full evaluation*) terhadap dokumen khasiat, keamanan, dan/atau mutu Obat yang diajukan dan tidak mengacu ke hasil evaluasi dari negara referensi lain.

Berdasarkan kriteria tersebut diatas, maka ditetapkan negara referensi adalah Uni Eropa,

- Amerika Serikat, Australia, Kanada, Inggris, Jepang dan Swiss.
- 5.2.2. 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.
 - 5.2.3. 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, dan Obat Tuberkulosis.
 - 5.2.4. 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 Pengawas Obat dan Makanan sama dengan yang diserahkan ke negara referensi dan matriks sandingan mutu Obat antara Obat yang diajukan dengan Obat yang disetujui di negara referensi, jika dipersyaratkan.
 - 5.2.5. Obat telah disetujui di negara referensi dengan persetujuan dalam 5 tahun terakhir. Jika persetujuan Registrasi dari negara referensi lebih dari 5 tahun terakhir, maka perlu melampirkan informasi perubahan produk dari awal persetujuan hingga persetujuan Registrasi Variasi terakhir dari negara referensi, termasuk dokumen *Unredacted Assessment Report (AR)*.
6. Dokumen pertimbangan penetapan Jalur Evaluasi 100 (seratus) Hari.
- 6.1. Justifikasi bahwa Obat diindikasikan untuk penyakit serius dan langka (*Orphan Drug*) dapat berupa dokumen pertimbangan dari menteri yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan,
 - 6.2. 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 dapat berupa dokumen pertimbangan dari menteri yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan,
 - 6.3. Dokumen penunjang untuk program kesehatan masyarakat,
 - 6.4. Dokumen hasil prakualifikasi Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*),
 - 6.5. Dokumen yang menyatakan bahwa Obat merupakan Registrasi pertama dengan investasi di Indonesia,
 - 6.6. Dokumen yang menyatakan bahwa Obat dikembangkan melalui mekanisme Obat pengembangan baru dan paling sedikit 1 (satu) uji klinik dilakukan di Indonesia,

- 6.7. Dokumen yang menyatakan bahwa Obat yang diregistrasikan memiliki Formula, sumber bahan baku, spesifikasi Obat, mutu, proses produksi, dan menggunakan fasilitas produksi yang sama dengan Obat yang telah disetujui, dan/atau
- 6.8. Dokumen yang menyatakan bahwa Obat yang diregistrasikan merupakan peralihan dari EUA menjadi Izin Edar.
7. Dokumen pertimbangan penetapan Jalur Evaluasi 300 (tiga ratus) Hari.
Untuk Registrasi Baru Obat Baru, Produk Biologi, atau Registrasi Variasi Major indikasi baru/posologi baru yang tidak termasuk dalam Jalur Evaluasi 100 (seratus) Hari dan 90 (sembilan puluh) Hari maka akan dilakukan evaluasi melalui Jalur Evaluasi 300 (tiga ratus) Hari.
8. Dokumen penggunaan hak paten terdiri dari (jika perlu):
 - 8.1. Khusus untuk pemegang paten: sertifikat paten.
 - 8.2. Obat Generik Pertama:
 - 8.2.1. Surat pernyataan terkait paten.
 - 8.2.2. Hasil penelusuran paten dari DJKI.

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,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN XI
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

KELENGKAPAN DOKUMEN REGISTRASI BARU

A. Kategori Registrasi Baru

Secara rinci, kategori Registrasi Baru terdiri atas:

1. Registrasi Obat Baru dan Produk Biologi, termasuk Produk Biosimilar, meliputi:
 - 1.a. Registrasi Obat Baru dengan Zat Aktif baru, atau Produk Biologi;
 - 1.b. Registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan kombinasi baru;
 - 1.c. Registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan bentuk sediaan baru atau kekuatan baru;
 - 1.d. Registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan rute pemberian baru;
 - 1.e. Registrasi Produk Biosimilar.
2. Registrasi Obat Generik dan Obat Generik Bermerek, meliputi:
 - 2.a. Registrasi Obat Generik dan Obat Generik Bermerek yang memerlukan uji klinik;
 - 2.b. Registrasi Obat Generik dan Obat Generik Bermerek yang tidak memerlukan uji klinik.

B. Kelengkapan Dokumen Registrasi Baru

No.		KATEGORI						
		1					2	
		1.a.	1.b.	1.c.	1.d.	1.e.	2.a.	2.b.
BAGIAN I: KELENGKAPAN DOKUMEN ADMINISTRATIF DAN PENANDAAN								
A. DOKUMEN ADMINISTRATIF								
1	Surat pengantar	v	v	v	v	v	v	v
2	Pernyataan Pelaku Usaha yang melakukan Registrasi	v	v	v	v	v	v	v
3	Sertifikat dan Dokumen administratif (sesuai dengan status produksi: Obat Produksi Dalam Negeri, Lisensi, kontrak, ekspor atau impor) sesuai Lampiran IV	v	v	v	v	v	v	v
4	Hasil preregistrasi	v	v	v	v	v	v	v
5	Dokumen terkait paten							
	5.1 Surat pernyataan terkait paten	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{b)}	v ^{b)}	v ^{b)}
	5.2 Hasil penelusuran paten dari Direktorat Jenderal Kekayaan Intelektual	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{b)}	v ^{b)}	v ^{b)}
6	Surat keterangan dari produsen mengenai sumber bahan baku dari hewan atau dari tumbuhan (termasuk tetapi tidak terbatas pada gelatin; laktosa monohidrat; magnesium stearat; bahan-bahan yang mengandung asam lemak seperti stearat, oleat,	v	v	v	v	v	v	v

No.		KATEGORI						
		1					2	
		1.a.	1.b.	1.c.	1.d.	1.e.	2.a.	2.b.
	palmitat; gliserin dan jenis lemak hidrogenasi; DHA; asam arakhidonat; eudragit). Untuk Obat yang halal, maka disertakan sertifikat halal bahan Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Jika bersumber dari hewan disertai dengan: 1) informasi sumber hewan yang tercantum pada sertifikat analisa bahan baku (untuk Produk biologi) 2) surat keterangan bebas BSE/TSE dari produsen;							
7	Surat pernyataan bermeterai dari produsen Obat bahwa dalam proses pembuatan menggunakan atau tidak menggunakan bahan tertentu yang berasal dari babi atau bahan tertentu yang diharamkan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan (jika perlu).	v	v	v	v	v	v	v
8	Jika proses pembuatan Obat bersinggungan dengan babi atau proses pembuatan Obat belum halal, disertai surat justifikasi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.	v	v	v	v	v	v	v
B. PENANDAAN								
1	Informasi Produk	v	v	v	v	v	v	v
2	Label	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
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
	1.2. Rumus kimia	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v	v
	1.3. Sifat-sifat umum	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v	v
	S.2. Proses pembuatan dan sumber Zat Aktif							
	2.1. Produsen	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v	v
	2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	-	-
	2.3. Kontrol terhadap bahan	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	-	-
	2.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	-	-
	2.5. Validasi proses dan/atau evaluasi	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	-	-
	2.6. Pengembangan proses pembuatan	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	-	-
	S.3. Karakterisasi							
	3.1. Elusidasi dari struktur dan karakterisasi	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	-	-
	3.2. Impuritas/cemaran	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	-	-
	S.4. Spesifikasi dan metode analisis Zat Aktif							
	4.1. Spesifikasi	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v	v

No.		KATEGORI						
		1					2	
		1.a.	1.b.	1.c.	1.d.	1.e.	2.a.	2.b.
	4.2. Prosedur analisis	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v	v
	4.3. Validasi prosedur analisis	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v ^d	v ^d
	4.4. Analisis <i>batch</i>	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v	v
	4.5. Justifikasi spesifikasi	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	-	-
	S.5. Baku pembanding	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v	v
	S.6. Spesifikasi dan pengujian kemasan	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	-	-
	S.7. Stabilitas	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v	v
	7.1. Ringkasan stabilitas dan kesimpulan	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v	v
	7.2. Protokol stabilitas pascapemasaran dan komitmen stabilitas	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v	v
	7.3. Data stabilitas	v	v ^c	v ^c	v ^c	v	v	v
	P. OBAT							
	P.1. Pemerian dan Formula	v	v	v	v	v	v	v
	P.2. Pengembangan produk							
	2.1. Informasi studi pengembangan	v	v	v	v	v	v	v
	2.2. Komponen Obat	v	v	v	v	v	v	v
	2.3. Obat	v	v	v	v	v	v	v
	2.4. Pengembangan proses pembuatan	v	v	v	v	v	v	v
	2.5. Sistem kemasan	v	v	v	v	v	v	v
	2.6. Atribut mikrobiologi	v	v	v	v	v	-	-
	2.7. Kompatibilitas	v	v	v	v	v	v	v
	P.3. Proses Pembuatan							
	3.1. Produsen Obat	v	v	v	v	v	v	v
	3.2. Formula <i>batch</i>	v	v	v	v	v	v	v
	3.3. Proses pembuatan dan kontrol proses	v	v	v	v	v	v	v
	3.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan produk antara	v	v	v	v	v	v	v
	3.5. Validasi proses dan/atau laporan	v	v	v	v	v	v	v
	P.4. Spesifikasi dan metode analisis eksipien							
	4.1. Spesifikasi	v	v	v	v	v	v	v
	4.2. Prosedur analisis	v	v	v	v	v	v	v
	4.3. Validasi Prosedur Analisis	v	v	v	v	v	v	v
	4.4. Justifikasi untuk spesifikasi eksipien	v	v	v	v	v	v	v
	4.5. Eksipien bersumber dari hewan dan/atau manusia	v	v	v	v	v	v	v
	4.6. Eksipien baru	v	v	v	v	v	v	v
	P.5. Spesifikasi dan metode analisis Obat							
	5.1. Spesifikasi	v	v	v	v	v	v	v
	5.2. Prosedur analisis	v	v	v	v	v	v	v
	5.3. Laporan validasi prosedur analisis	v	v	v	v	v	v	v
	5.4. Analisis <i>batch</i>	v	v	v	v	v	v	v
	5.5. Karakterisasi impuritas/cemaran	v	v	v	v	v	v	v
	5.6. Justifikasi spesifikasi	v	v	v	v	v	v	v
	P.6. Baku pembanding	v	v	v	v	v	v	v
	P.7. Spesifikasi dan metode pengujian kemasan	v	v	v	v	v	v	v

No.		KATEGORI							
		1					2		
		1.a.	1.b.	1.c.	1.d.	1.e.	2.a.	2.b.	
	P.8. Stabilitas	v	v	v	v	v	v	v	
	8.1. Ringkasan stabilitas dan kesimpulan	v	v	v	v	v	v	v	
	8.2. Protokol stabilitas pascapemasaran dan komitmen uji stabilitas	v	v	v	v	v	v	v	
	8.3. Data stabilitas	v	v	v	v	v	v	v	
	8.4.Uraian prosedur untuk menjamin rantai dingin (jika diperlukan)	v	v	v	v	v	v	v	
	P.9. Bukti ekivalensi	-	-	-	-	-	v	-	
Sub Bagian C. Daftar pustaka		v	v	v	v	v	v	v	
Aneks A1. Evaluasi Keamanan Bahan Adventif (<i>Adventitious Agents</i>)		v	v	v	v	v	-	-	
BAGIAN III: KELENGKAPAN DOKUMEN NONKLINIK									
Sub Bagian A. Tinjauan studi nonklinik		v	v	v ^e	v	v	-	-	
Sub Bagian B. Ringkasan dan matriks studi nonklinik		v	v	v ^e	v	v	-	-	
1	Ringkasan studi nonklinik	v	v	v ^e	v	v	-	-	
2	Isi ringkasan dan matriks studi nonklinik	v	v	v ^e	v	v	-	-	
3	Ringkasan matriks studi nonklinik	v	v	v ^e	v	v	-	-	
Sub Bagian C. Laporan studi nonklinik (jika perlu)		v ⁱ	v ⁱ	v ^e ⁱ	v ⁱ	v ⁱ	-	-	
1	Daftar isi laporan studi nonklinik	v ⁱ	v ⁱ	v ^e ⁱ	v ⁱ	v ⁱ	-	-	
2	Laporan studi								
	2.1. Farmakologi	v ⁱ	v ⁱ	v ^e ⁱ	v ⁱ	v ^h ⁱ	-	-	
	2.2. Farmakokinetik	v ⁱ	v ⁱ	v ^e ⁱ	v ⁱ	v ^h ⁱ	-	-	
	2.3. Toksikologi	v ⁱ	v ⁱ	v ^e ⁱ	v ⁱ	v ⁱ	-	-	
Sub Bagian D. Daftar Pustaka		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	-	
Sub Bagian B. Ringkasan studi klinik		-	-	-	-	-	v ^g	-	
1	Ringkasan studi biofarmasetika dan metode analisis terkait	v	v	v	v	v	-	-	
2	Ringkasan studi farmakologi klinik	v	v	v	v	v	-	-	
3	Ringkasan khasiat klinik	v	v	v	v	v	-	-	
4	Ringkasan keamanan klinik	v	v	v	v	v	-	-	
5	Sinopsis studi individual	v	v	v	v	v	-	-	
Sub Bagian C. Matriks studi klinik		v	v	v	v	v	v ^g	-	
Sub Bagian D. Laporan studi klinik		v ⁱ	v ⁱ	v ⁱ	v ⁱ	v ⁱ	v ^g	-	
1	Daftar isi laporan studi klinik	v ⁱ	v ⁱ	v ⁱ	v ⁱ	v ⁱ	-	-	
2	Laporan studi klinik								
	2.1 Laporan studi biofarmasetika	v ⁱ	v ⁱ	v ⁱ	v ⁱ	-	-	-	
	2.1.1. Laporan studi ketersediaan hayati/ bioavailabilitas (BA)								
	2.1.2. Laporan studi perbandingan ketersediaan hayati dan bioekivalensi (BE)								
	2.1.3. Laporan studi korelasi <i>in vitro-in vivo</i>								

No.		KATEGORI						
		1					2	
		1.a.	1.b.	1.c.	1.d.	1.e.	2.a.	2.b.
	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)	-	-
	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)	-	-
	2.3.1. Laporan studi PK pada subjek sehat dan tolerabilitas awal							
	2.3.2. Laporan studi PK pada pasien 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)	-	-
	2.4.1. Laporan studi PD dan PK/PD pada subjek sehat							
	2.4.2. Laporan studi PD dan PK/PD pada pasien							
	2.5 Laporan studi khasiat dan keamanan	v i)	v i)	v i)	v i)	v i)	-	-
	2.5.1. Laporan studi klinik berpembandingan terkait klim indikasi	-	-	-	-	v	-	-
	2.5.2. Laporan studi klinik tanpa pembanding							
	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)	-	-
4	Formulir laporan kasus dan daftar subjek individual (jika perlu)	v i)	v i)	v i)	v i)	v i)	-	-
Sub Bagian E. Daftar Pustaka		v i)	v i)	v i)	v i)	v i)	v g)	-

Keterangan :

- v^{a)} : jika Pelaku Usaha 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 nonkompendial
- 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,

TARUNA IKRAR

RANCANGAN

LAMPIRAN XII
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

JENIS PERUBAHAN, PERSYARATAN, DAN KELENGKAPAN DOKUMEN
REGISTRASI VARIASI

A. Persyaratan Umum

1. Penetapan Kategori Variasi

Kategori Registrasi Variasi untuk perubahan yang tidak termasuk dalam jenis perubahan Registrasi Variasi pada bagian C harus dievaluasi dan ditetapkan oleh Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan melalui proses praregistrasi.

2. Penggabungan Registrasi Variasi (*grouping of variation*)

Pengelompokan Registrasi Variasi hanya diperbolehkan jika perubahan yang diajukan saling terkait satu sama lain, misalnya penambahan spesifikasi *impurity* baru akan diikuti dengan penambahan metode analisis baru.

Untuk klasifikasi kategori Registrasi Variasi berupa pengelompokan Registrasi Variasi, pengajuan Registrasi Variasi yang terdiri dari dua atau lebih kategori Registrasi Variasi berbeda, akan dianggap sebagai Registrasi Variasi dengan kategori risiko tertinggi, misalnya pengajuan Registrasi Variasi berupa perubahan major dan perubahan minor akan dikategorikan sebagai Registrasi Variasi Major.

B. Dokumen Administratif Registrasi Variasi

Dokumen administratif yang harus diserahkan pada saat pengajuan Registrasi Variasi meliputi:

1. Surat pengantar.
2. Pernyataan Pelaku Usaha Registrasi.
3. Sertifikat dan dokumen administratif (sesuai dengan status produksi: Obat Produksi Dalam Negeri, kontrak, Lisensi, ekspor, impor) sesuai Lampiran IV. Untuk Registrasi Variasi Notifikasi, dokumen diserahkan jika dipersyaratkan sesuai dengan jenis perubahan.
4. Hasil praregistrasi (jika dipersyaratkan).
5. Dokumen lain-lain.
 - 5.1. 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).
 - 5.2. Izin Edar dan semua surat persetujuan Registrasi Variasi yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan beserta lampirannya.
 - 5.3. Tabel sandingan perubahan yang diajukan, termasuk referensi perubahan. Khusus untuk Registrasi Variasi Notifikasi, dilengkapi dengan informasi nomor dokumen pengendalian perubahan dan waktu implementasi perubahan.
 - 5.4. Justifikasi terhadap perubahan yang diajukan.

C. Dokumen Teknis Registrasi Variasi

Dokumen teknis diserahkan sesuai dengan Registrasi Variasi yang diajukan. Jika Pendaftar belum dapat menyerahkan dokumen teknis sesuai dengan persyaratan secara lengkap, maka kekurangan dokumen teknis tersebut harus dijustifikasi berdasarkan kajian risiko yang disertai dengan rencana aksi terhadap pemenuhan dokumen tersebut, dengan melampirkan komitmen tertulis. Justifikasi tersebut akan dievaluasi oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan dengan mempertimbangkan rasio manfaat-risiko.

Persyaratan dokumen teknis registrasi variasi sebagaimana yang tercantum dalam tabel dibawah ini, tidak menghilangkan kewajiban dan/atau persyaratan terhadap pemenuhan Standar CPOB.

Khusus untuk Produk Biologi, jenis perubahan, persyaratan dan kelengkapan dokumen mengacu pada pedoman Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization/WHO*) terkini.

Istilah kategori Registrasi Variasi di Indonesia berbeda dengan pedoman WHO, dengan kesetaraan istilah kategori Registrasi Variasi sebagai berikut:

1. Kategori Registrasi Variasi Major mengikuti pedoman WHO kategori *Major*;
2. Kategori Registrasi Variasi Minor mengikuti pedoman WHO kategori *Moderate*; dan
3. Kategori Registrasi Variasi Notifikasi mengikuti pedoman WHO kategori *Minor*.

1. 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.		A. Penandaan 1. Informasi Produk. 2. Label (jika dipersyaratkan). B. Dokumen nonklinik (jika dipersyaratkan). C. Dokumen klinik sesuai ACTD bagian IV atau Lampiran VII.
2.	Perubahan Informasi Produk yang mempengaruhi aspek keamanan.		A. Penandaan 1. Informasi Produk. B. Dokumen nonklinik (jika dipersyaratkan). C. Dokumen klinik sesuai ACTD bagian IV atau Lampiran VII sesuai dengan perubahan yang diajukan.
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 2. Tidak termasuk perubahan minor Informasi Produk berupa penambahan kontra-indikasi, efek samping, peringatan, dan perhatian	A. Penandaan 1. Informasi Produk. 2. Label (jika dipersyaratkan). B. Dokumen klinik 1. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan.
2.	Perubahan kepemilikan Izin Edar.	1. Tidak ada perubahan khasiat dan keamanan. 2. Tidak ada perubahan terkait Zat Aktif, eksipien, bentuk sediaan, kemasan, dan	A. Dokumen administratif 1. Surat dari Pemilik Izin Edar lama yang menyatakan tidak keberatan untuk mengalihkan Registrasi produk kepada Pemilik Izin Edar baru. B. Penandaan 1. Informasi Produk. 2. Label.

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		nama produsen.	C. Dokumen mutu 1.Dokumen mutu Zat Aktif lengkap. 2.Dokumen mutu Obat lengkap.
C. Perubahan terkait Zat Aktif dan/atau Formula yang mempengaruhi aspek khasiat-keamanan yang memerlukan data uji klinik			
1.	Perubahan atau penambahan produsen Zat Aktif atau produk antara Zat Aktif yang memerlukan pembaruan signifikan terhadap dokumen mutu Zat Aktif. Contohnya terdapat perbedaan rute sintesa yang substansi atau kondisi produksi yang digunakan yang berpotensi untuk mengubah karakteristik mutu Zat Aktif yang penting: 1. Profil kualitatif dan/atau kuantitatif impuritas/ cecairan. 2. Sifat psikokimia yang berdampak terhadap bioavailabilitas Obat).		A. Penandaan 1.Informasi Produk. B. Dokumen mutu sesuai ACTD bagian II atau Lampiran V. C. Dokumen nonklinik (jika dipersyaratkan). D. Dokumen klinik sesuai ACTD bagian IV atau Lampiran VII sesuai dengan perubahan yang diajukan.
D. Perubahan terkait mutu Zat Aktif			
D1. Proses Pembuatan dan Sumber Zat Aktif			
1.	Perubahan atau penambahan produsen Zat Aktif atau fasilitas produksi untuk <i>final bulk</i> Zat Aktif.	1. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.	A. Dokumen administratif 1.Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif yang masih berlaku. B. Dokumen mutu 1.Data mutu Zat Aktif, dapat berupa <i>Drug Master File</i> (DMF) atau dokumen lain

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			yang setara dari produsen Zat Aktif yang berisi Bagian S1-S7 sesuai dengan format ASEAN <i>Common Technical Dossier</i> (ACTD). 2.Sertifikat analisis dan hasil pengujian Zat Aktif. 3.Perbandingan data analisis <i>batch</i> Zat Aktif minimal dua <i>batch</i> Zat Aktif (skala pilot) dari produsen lama dan baru. 4.Surat komitmen untuk melakukan dan melaporkan data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). <i>Shelf life</i> produk obat yang menggunakan bahan baku dari produsen baru mengacu pada <i>shelf life</i> produk obat yang telah memperoleh persetujuan sebelumnya, dengan ketentuan bahwa tidak terdapat data stabilitas yang menunjukkan perlunya penyesuaian dan hasil analisis <i>batch</i> menunjukkan kesebandingan mutu terhadap produk yang telah disetujui. 5.Untuk produk yang termasuk dalam kriteria wajib melakukan uji bioekivalensi dan sudah melakukan uji ekivalensi <i>in vivo</i> (uji bioekivalensi) menggunakan Zat Aktif dari produsen lama, maka terhadap Zat Aktif dari produsen baru dapat dilakukan biowaiver (tidak melakukan uji ekivalensi <i>in vivo</i> ulang) jika hasil kajian terhadap karakteristik Zat Aktif (perbandingan rute sintesa, ukuran partikel,

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			polimorfisme, dan impuritas/cemaran) dari kedua produsen menunjukkan kesamaan karakter dan hasil uji ekivalensi <i>in vitro</i> (uji disolusi terbanding) memenuhi syarat. Jika ketentuan <i>biowaiver</i> tersebut tidak terpenuhi, maka Industri Farmasi harus melakukan uji bioekivalensi, namun dalam rangka pengajuan Registrasi Variasi dapat menyerahkan komitmen untuk melaksanakan uji ekivalensi <i>in vivo</i> (uji bioekivalensi) terlebih dahulu.
2.	Perubahan proses pembuatan Zat Aktif.		A. Dokumen mutu 1.Perbandingan uraian sintesis Zat Aktif proses baru dan proses lama. 2.Uraian dan diagram alur proses sintesis Zat Aktif baru. 3.Informasi mutu dan kontrol bahan (bahan baku, <i>starting materials</i> , pelarut, reagen, katalis) yang digunakan dalam pembuatan Zat Aktif (jika relevan). 4.Sertifikat bebas BSE/TSE jika bersumber dari manusia/hewan. 5.Dokumen S2.4 Kontrol terhadap Tahapan Kritis dan Senyawa Antara (jika relevan). 6.Laporan validasi proses dan/atau evaluasi untuk proses aseptik dan sterilisasi Zat Aktif. 7.Perbandingan data analisis <i>batch</i> Zat Aktif minimal dua skala pilot dari proses pembuatan lama dan baru. 8.Bukti elusidasi struktur (jika sesuai).

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			9. Informasi tentang impuritas/cemaran Zat Aktif. 10. Spesifikasi Zat Aktif, bahan awal, dan senyawa antara (<i>intermediate</i>). 11. Data uji ekivalensi (<i>in vitro/in vivo</i>) jika dipersyaratkan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan atau justifikasi berupa bukti bahwa perbedaan polimorfisme (untuk Zat Aktif dengan kelarutan rendah) dan distribusi ukuran partikel tidak mempengaruhi mutu dan bioavailabilitas Obat (berdasarkan hasil praregistrasi). 12. Laporan stabilitas Zat Aktif dengan proses pembuatan baru minimal 3 (tiga) bulan. 13. Komitmen untuk melakukan uji stabilitas satu <i>batch</i> skala produksi Obat sampai dengan masa simpan (<i>shelf-life</i>) yang disetujui dan segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS), jika karakteristik mutu Zat Aktif berubah dan memengaruhi stabilitas Obat.
3.	Introduksi tahap <i>reprocessing</i> Zat Aktif.	1. Kebutuhan <i>reprocessing</i> tidak disebabkan penyimpangan berulang dari proses yang sudah tervalidasi dan akar masalah penyebab <i>reprocessing</i> teridentifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga <i>batch</i> berurutan Zat Aktif skala produksi, antara sebelum dan sesudah perubahan. 2. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif, minimal tiga <i>batch</i> skala produksi yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan dalam kondisi jangka panjang (minimum tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain).

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			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.
4.	Perubahan parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Zat Aktif: Penghilangan parameter pengujian pada <i>in-process control</i> pembuatan Zat Aktif.		A. Dokumen mutu 1.Diagram alir proses sintesa dan deskripsi naratif singkat yang diusulkan dari proses pembuatan Zat Aktif. 2.Informasi pengujian yang dilakukan pada tahapan kritis pembuatan Zat Aktif dan senyawa antara Zat Aktif yang diajukan. 3.Sandingan batas atau kriteria penerimaan pengujian <i>in-process</i> Zat Aktif antara yang disetujui dan yang diajukan. 4.Laporan validasi proses dan/atau evaluasi untuk proses aseptik dan sterilisasi Zat Aktif. 5.Perbandingan data analisis <i>batch</i> Zat Aktif minimal dua <i>batch</i> skala pilot dari proses pembuatan lama dan baru. 6.Informasi tentang impuritas/cemaran Zat Aktif (jika relevan). 7.Spesifikasi Zat Aktif dan senyawa antara (<i>intermediates</i>) Zat Aktif (jika relevan).
5.	Perubahan parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Zat Aktif: Pelebaran kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i>		A. Dokumen mutu 1.Diagram alir proses sintesa dan deskripsi naratif singkat yang diusulkan dari proses pembuatan Zat Aktif. 2.Informasi pengujian yang dilakukan pada tahapan kritis pembuatan Zat Aktif dan senyawa antara Zat Aktif yang diajukan.

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
	pembuatan Zat Aktif.		3.Sandingan batas atau kriteria penerimaan pengujian <i>in-process</i> Zat Aktif antara yang disetujui dan yang diajukan. 4.Justificasi batas atau kriteria penerimaan pengujian <i>in-process</i> Zat Aktif baru. 5.Laporan validasi proses dan/atau evaluasi untuk proses aseptik dan sterilisasi Zat Aktif. 6.Perbandingan data analisis <i>batch</i> Zat Aktif minimal dua <i>batch</i> skala pilot dari proses pembuatan lama dan baru. 7.Informasi tentang impuritas/cemaran Zat Aktif (jika relevan). 8.Spesifikasi Zat Aktif dan senyawa antara (<i>intermediates</i>) Zat Aktif (jika relevan).
D2. Spesifikasi dan Metode Analisis Zat Aktif			
1.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif: Pelebaran spesifikasi Zat Aktif.	1.Prosedur uji sama, atau berubah minor. 2.Tidak berlaku untuk Zat Aktif/produk jadi yang terdapat dalam Farmakope. 3.Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Zat Aktif/Obat yang baru. 2.Justificasi untuk spesifikasi Zat Aktif yang baru. 3.Perbandingan data analisis <i>batch</i> Zat Aktif/Obat pada spesifikasi baru (minimal dua <i>batch</i> skala pilot/produksi) dibandingkan dengan data dari spesifikasi sebelumnya. 4.Data uji ekivalensi (<i>in vitro/in vivo</i>) jika dipersyaratkan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan atau justifikasi berupa bukti bahwa perbedaan polimorfisme (untuk Zat Aktif dengan kelarutan rendah) dan distribusi ukuran partikel tidak mempengaruhi mutu dan bioavailabilitas Obat

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			(berdasarkan hasil praregistrasi). 5. Jika perubahan spesifikasi berdampak pada parameter uji stabilitas, laporan stabilitas Zat Aktif dan komitmen stabilitas Zat Aktif. 6. Jika perubahan berdampak pada spesifikasi <i>shelf life</i> , laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Zat Aktif jika laporan stabilitas Zat Aktif belum lengkap.
2.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif: Penghilangan parameter yang memiliki dampak signifikan terhadap mutu keseluruhan Zat Aktif dan/atau produk akhir.	1. Prosedur uji sama, atau berubah minor. 2. Tidak berlaku untuk Zat Aktif/produk jadi yang terdapat dalam Farmakope. 3. Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif/produk jadi yang baru. 2. Justifikasi untuk spesifikasi Zat Aktif yang baru. 3. Perbandingan data analisis <i>batch</i> Zat Aktif/produk jadi pada spesifikasi baru (minimal dua <i>batch</i> skala pilot/produksi) dibandingkan dengan data dari spesifikasi sebelumnya.
3.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif: Penambahan parameter uji pada spesifikasi Zat Aktif.		A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif yang baru. 2. Justifikasi untuk spesifikasi Zat Aktif yang baru. 3. Metode analisis Zat Aktif, jika menggunakan metode analisis baru. 4. Laporan validasi/verifikasi metode analisis Zat Aktif. 5. Hasil studi kesetaraan antara metode analisis <i>in house</i> dan Farmakope (jika relevan). 6. Data analisis <i>batch</i> Zat Aktif pada spesifikasi baru minimal satu <i>batch</i> .

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			7.Data uji ekivalensi (<i>in vitro/in vivo</i>) jika dipersyaratkan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan atau justifikasi berupa bukti bahwa perbedaan polimorfisme (untuk Zat Aktif dengan kelarutan rendah) dan distribusi ukuran partikel tidak mempengaruhi mutu dan bioavailabilitas Obat (berdasarkan hasil praregistrasi).
4.	Perubahan pada spesifikasi atau prosedur analisis bahan yang digunakan pada proses pembuatan Zat Aktif: Pelebaran batas spesifikasi starting material dan/atau intermediate.	1.Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak diharapkan selama proses pembuatan Zat Aktif (misal cemaran baru; perubahan batas cemaran total). 2.Perubahan bukan konsekuensi dari komitmen penilaian sebelumnya untuk mengkaji batas spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1.Informasi mutu dan kontrol bahan (bahan baku, <i>starting materials</i> , pelarut, reagen, katalis) yang digunakan dalam pembuatan Zat Aktif (jika relevan). 2.Informasi tentang senyawa antara (<i>intermediates</i>) (jika relevan). 3.Perbandingan spesifikasi antara yang sudah disetujui dan yang diajukan. 4.Informasi terkait impuritas/cemaran.
E. Perubahan terkait mutu Obat			
E1. Prosedur Pembuatan			
1.	Perubahan ukuran <i>batch</i> Obat: Peningkatan ukuran batch Obat lebih dari sepuluh kali.	1.Formula dan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2.Telah dilakukan validasi proses pembuatan Obat untuk ukuran <i>batch</i> yang diajukan. 3.Perubahan tidak	A. Dokumen mutu 1.Proses pembuatan dan kontrol proses. 2.Perbandingan Formula <i>batch</i> antara <i>batch</i> ukuran lama dan ukuran baru. 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4.Laporan validasi proses pembuatan Obat sesuai dengan besar <i>batch</i> yang diajukan.

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		mempengaruhi konsistensi Obat.	5.Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat. 6.Perbandingan data analisis <i>batch</i> antara <i>batch</i> produksi sebelumnya (tiga <i>batch</i> Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimal dari satu <i>batch</i> skala produksi). 7.Komitmen menyerahkan <i>batch</i> analisis skala produksi yang baru (jika yang diserahkan <i>batch</i> analisis skala pilot). 8.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). 9.Data uji disolusi terbanding minimal satu <i>batch</i> skala pilot/produksi antara Obat dengan ukuran <i>batch</i> lama dan ukuran <i>batch</i> baru (sesuai persyaratan).
2.	Perubahan ukuran <i>batch</i> Obat: Peningkatan atau penurunan ukuran <i>batch</i> Obat hingga sepuluh kali untuk produk steril.	1.Formula dan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2.Hasil validasi proses tiga <i>batch</i> Obat untuk ukuran <i>batch</i> yang diajukan. 3.Perubahan tidak mempengaruhi konsistensi Obat.	A. Dokumen mutu 1.Perbandingan Formula <i>batch</i> antara <i>batch</i> ukuran lama dan ukuran baru. 2.Laporan validasi proses sesuai dengan besar <i>batch</i> yang diajukan. 3.Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat. 4.Perbandingan data analisis <i>batch</i> antara <i>batch</i> produksi sebelumnya (tiga <i>batch</i> Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimal dari satu <i>batch</i> skala produksi). 5.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).
E2. Pengembangan Produk			

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
1.	Perubahan berat penyalut tablet atau berat dan/atau ukuran cangkang kapsul sediaan <i>gastroresistant</i> , modifikasinya atau sediaan lepas lambat.	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 atau ukuran.	A. Dokumen mutu 1. Formula <i>batch</i> . 2. Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat. 3. Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). 4. Data uji ekivalensi <i>in vitro</i> (uji disolusi terbanding). 5. Justifikasi tidak melakukan uji BE baru.
2.	Perubahan kuantitatif dan/atau kualitatif eksipien untuk sediaan oral yang memerlukan uji bioekivalensi, <i>modified release</i> , atau sediaan kritisal seperti sediaan steril.	1. Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat tidak berubah. 2. Perubahan eksipien memiliki karakteristik fungsional yang sama. 3. Profil disolusi sebanding dengan yang disetujui.	A. Penandaan 1. Informasi Produk dan/atau Label. B. Dokumen mutu 1. Justifikasi perubahan pengembangan. 2. Perbandingan Formula <i>batch</i> lama dan <i>batch</i> baru. 3. Uji ekivalensi formula (profil disolusi) Obat lama dan baru. 4. Hasil validasi proses pembuatan Obat yang baru minimal dua <i>batch</i> skala pilot dan satu <i>batch</i> skala produksi dan komitmen menyerahkan laporan validasi proses tiga <i>batch</i> skala produksi sebelum produk diedarkan. 5. Revisi ACTD P3.1 sampai P3.4 (jika relevan). 6. Spesifikasi dan metode pengujian eksipien. 7. Sertifikat bebas BSE/TSE jika bersumber dari manusia/hewan. 8. Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat.

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			9. Perbandingan data analisis <i>batch</i> antara <i>batch</i> produksi sebelumnya (tiga <i>batch</i> Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan minimal dua <i>batch</i> skala produksi (atau satu <i>batch</i> skala produksi dan dua <i>batch</i> skala pilot). 10. Data stabilitas Obat sesuai <i>ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). 11. Jika perubahan eksipien berupa pengawet, uji efektivitas pengawet pada kadar paling kecil (jika relevan). 12. Justifikasi tidak melakukan uji BE.
3.	Perubahan atau penambahan pelarut untuk produk Obat sediaan kombinasi.	1. Perubahan yang diajukan tidak mengakibatkan perubahan pada bentuk sediaan, dosis, indikasi dan cara pemberian Obat. 2. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat tidak berubah. 3. Pelarut untuk produk Obat sediaan kombinasi. 4. Validasi proses pembuatan Pelarut sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga <i>batch</i> Obat skala produksi, atau	A. Dokumen administratif 1. Sertifikat CPOB atau bukti pemenuhan standar CPOB oleh produsen pelarut. 2. Persetujuan Izin Edar pelarut untuk pelarut yang sudah memiliki izin edar di Indonesia. B. Penandaan 1. Informasi Produk dan Label yang telah mencantumkan perubahan yang diajukan. C. Dokumen mutu 1. Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat. 2. Dokumen mutu pelarut (untuk pelarut yang belum memiliki izin edar di Indonesia), meliputi : a. Komposisi pelarut. b. Spesifikasi dan metode pengujian pelarut. c. Laporan hasil validasi proses pembuatan pelarut. d. Proses pembuatan dan kontrol proses pelarut.

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		minimal satu <i>batch</i> Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga <i>batch</i> produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya.	e. Sertifikat analisis pelarut dan/atau hasil analisis <i>batch</i> pelarut. f. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemas untuk pelarut. g. Sertifikat analisis bahan kemas untuk pelarut. h. Laporan stabilitas pelarut. 3.Sistem penomoran <i>batch</i> (jika relevan). 4.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> termasuk data stabilitas Obat setelah rekonstitusi.
4.	Perubahan/ penambahan sistem kemasan Obat untuk produk steril.	1. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat tidak berubah. 2. Untuk setiap perubahan jenis kemasan yang bersentuhan langsung dengan Obat.	A. Penandaan 1.Informasi Produk. 2.Label kemasan primer dan sekunder B. Dokumen mutu 1.Perbandingan spesifikasi bahan kemasan baru dan lama (jika relevan). 2.Data ilmiah kemasan baru (perbandingan uji permeabilitas, seperti kelembaban, O₂, CO₂). 3.Laporan studi integritas kemasan/kompatibilitas, (<i>leak test</i>, <i>leacable test</i> untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 4.Hasil validasi proses produksi termasuk validasi proses sterilisasi menggunakan sistem kemasan yang baru minimal dua <i>batch</i> skala pilot dan satu <i>batch</i> skala produksi serta komitmen menyerahkan laporan validasi proses tiga <i>batch</i> skala produksi sebelum produk diedarkan. 5.Revisi bagian P3 dan/atau P7 (jika relevan).

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			6.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).
5.	Perubahan/ penambahan besar volume sediaan steril.	1. Obat dengan kemasan baru konsisten dengan posologi dan lamanya pengobatan. 2. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat tidak berubah. 3. Spesifikasi bahan kemasan tidak berubah.	A. Penandaan 1.Informasi Produk. 2.Label pada kemasan primer dan sekunder. B. Dokumen mutu 1.Justificasi penambahan besar volume disesuaikan dengan regimen dosis dan lama penggunaan Obat yang disetujui. 2.Hasil validasi proses produksi termasuk validasi proses sterilisasi menggunakan sistem kemasan yang baru minimal dua <i>batch</i> skala pilot dan satu <i>batch</i> skala produksi serta komitmen menyerahkan laporan validasi proses tiga <i>batch</i> skala produksi sebelum produk diedarkan. 3.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).
E3. Proses Pembuatan			
1.	Perubahan proses produksi Obat.	1. Tidak mempengaruhi efikasi keamanan produk. 2. Tempat produksi Obat tidak berubah. 3. Perubahan proses produksi memengaruhi stabilitas Obat.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat. 2.Proses pembuatan dan kontrol proses dan justifikasi perubahan yang diajukan. 3.Uji ekivalensi formula (profil disolusi) Obat lama dan baru. 4.Hasil validasi proses produksi menggunakan proses produksi yang baru minimal dua <i>batch</i> skala

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			pilot dan satu <i>batch</i> skala produksi serta komitmen menyerahkan laporan validasi proses tiga <i>batch</i> skala produksi sebelum produk diedarkan. 5. Perbandingan data analisis <i>batch</i> antara proses produksi sebelumnya (tiga <i>batch</i> Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimal dari satu <i>batch</i> Obat skala produksi). 6. Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). 7. Justifikasi tidak melakukan uji BE baru.
2.	Perubahan atau penambahan tempat sebagian atau keseluruhan tahapan produksi Obat.	1. Tidak termasuk untuk perubahan tempat pengujian Obat.	A. Penandaan 1. Informasi Produk (jika terkait dengan perubahan yang dilakukan). 2. Label pada kemasan (jika terkait dengan perubahan yang dilakukan). B. Dokumen mutu 1. Formula produk dan/atau formula <i>batch</i> produksi. 2. Spesifikasi Zat Aktif. 3. Sistem penomoran <i>batch</i> (jika diperlukan). 4. Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat. 5. Hasil validasi proses produksi baru minimal dua <i>batch</i> skala pilot dan satu <i>batch</i> skala produksi serta komitmen menyerahkan laporan validasi proses tiga <i>batch</i> skala produksi sebelum produk diedarkan. 6. Studi <i>bulk holding time</i> (sesuai persyaratan). 7. Perbandingan data analisis <i>batch</i> antara <i>batch</i> produksi sebelumnya (tiga <i>batch</i> Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			minimal dua <i>batch</i> skala produksi (atau satu <i>batch</i> skala produksi dan dua <i>batch</i> skala pilot). 8.Perbandingan data profil disolusi minimal satu <i>batch</i> skala pilot/produksi antara Obat dari tempat produksi lama dan baru. 9.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). 10. Justifikasi tidak melakukan uji BE baru.
3.	Perubahan tempat pengemasan primer untuk produk steril.	1. Tidak ada perubahan selain penambahan atau pergantian tempat pengemasan primer Obat.	A. Penandaan 1.Informasi Produk (jika terkait dengan perubahan yang dilakukan). 2.Label pada kemasan (jika terkait dengan perubahan yang dilakukan). B. Dokumen mutu 1.Hasil validasi proses pengemasan primer baru minimal dua <i>batch</i> skala pilot dan satu <i>batch</i> skala produksi serta komitmen menyerahkan laporan validasi proses tiga <i>batch</i> skala produksi sebelum produk diedarkan. 2.Studi <i>bulk holding time</i> (sesuai persyaratan). 3.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).
E4. Spesifikasi dan Metode Pengujian Obat			
1.	Perubahan spesifikasi Obat: Pelebaran parameter spesifikasi Obat.		A. Dokumen mutu 1.Dokumen mutu Zat Aktif (jika relevan). 2.Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat.

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			3. Metode analisis Obat (jika relevan). Jika terdapat perubahan metode analisis Obat, maka harus diserahkan komparabilitas validasi metode analisis. 4. Perbandingan data analisis <i>batch</i> antara <i>batch</i> produksi sebelumnya (tiga <i>batch</i> Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan minimal dua <i>batch</i> skala produksi (atau satu <i>batch</i> skala produksi dan dua <i>batch</i> skala pilot). 5. Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). B. Dokumen klinik 1. Data uji klinik yang membandingkan Obat dengan spesifikasi lama dan Obat dengan spesifikasi baru (<i>clinical bridging study</i>).
2.	Perubahan spesifikasi Obat: Penghilangan parameter spesifikasi Obat yang berdampak signifikan terhadap mutu Obat.		A. Dokumen mutu 1. Dokumen mutu Zat Aktif (jika relevan). 2. Spesifikasi Obat yang baru. 3. Metode analisis Obat (jika relevan). Jika terdapat perubahan metode analisis Obat, maka harus diserahkan komparabilitas validasi metode analisis. 4. Perbandingan data analisis <i>batch</i> Obat pada spesifikasi baru (minimal dua <i>batch</i> skala pilot/produksi) dibandingkan dengan data dari spesifikasi sebelumnya. 5. Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). B. Dokumen klinik 1.Data uji klinik yang membandingkan Obat dengan spesifikasi lama dan Obat dengan spesifikasi baru (<i>clinical bridging study</i>).
3.	Perubahan spesifikasi Obat: Penambahan/ penggantian parameter uji pada spesifikasi Obat yang berdampak signifikan terhadap mutu Obat.		A. Dokumen mutu 1.Dokumen mutu Zat Aktif (jika relevan). 2.Spesifikasi Obat yang baru. 3.Metode analisis Obat (jika relevan). Jika terdapat perubahan metode analisis Obat, maka harus diserahkan komparabilitas validasi metode analisis. 4.Perbandingan data analisis <i>batch</i> Obat pada spesifikasi baru (minimal dua <i>batch</i> skala pilot/produksi) dibandingkan dengan data dari spesifikasi sebelumnya. 5.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). B. Dokumen nonklinik dan/atau klinik 1.Data uji toksikologi nonklinik dan/atau data uji klinik (<i>clinical bridging study</i>).
E5. Spesifikasi dan Metode Pengujian Kemasan			
1.	Perubahan/ penambahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer sediaan steril.	1. Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan primer. 2. Bukan merupakan bagian penting dari	A. Penandaan 1.Informasi Produk. 2.Label pada kemasan primer dan sekunder. B. Dokumen mutu 1.Justificasi penambahan besar volume disesuaikan dengan regimen dosis dan

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, keamanan, atau stabilitas Obat. 3. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga <i>batch</i> Obat skala produksi, atau minimum satu <i>batch</i> Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga <i>batch</i> produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. 4. Untuk perubahan "<i>head space</i>" atau perubahan "<i>surface/volume ratio</i>": Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua <i>batch</i> skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan	lama penggunaan Obat yang disetujui. 2. Hasil validasi proses produksi menggunakan sistem kemasan yang baru minimal dua <i>batch</i> skala pilot dan satu <i>batch</i> skala produksi serta komitmen menyerahkan laporan validasi proses tiga <i>batch</i> skala produksi sebelum produk diedarkan. 3. Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		hasil yang memenuhi spesifikasi.	

RANCANGAN

2. REGISTRASI VARIASI MINOR

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
A. Perubahan terkait Penandaan			
1.	Penghilangan indikasi dan/atau kekuatan dan/atau bentuk sediaan.		A. Dokumen administratif 1. Pernyataan bahwa penandaan produk yang tersisa memadai untuk menunjukkan posologi dan durasi pemberian sebagaimana disebutkan dalam Informasi Produk. B. Penandaan 1. Informasi Produk. 2. Label (jika dipersyaratkan).
2.	Perubahan nama Zat Aktif.	1. Zat Aktif tidak berubah. 2. Nama baru Zat Aktif harus sesuai dengan <i>International Nonproprietary Names Modified (INNMe)</i>.	A. Dokumen administratif 1. Bukti perubahan nama Zat Aktif. B. Penandaan 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan primer dan sekunder.
3.	Perubahan desain kemasan terkait gambar.	1. Klim Informasi Produk dan klim Label tidak berubah. 2. Terdapat perubahan gambar. 3. Tidak mengandung gambar/kalimat/informasi yang bersifat promotif sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan di bidang pengawasan iklan obat.	A. Penandaan 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan primer dan sekunder.
4.	Perubahan Informasi Produk.	1. Khusus Obat Generik. 2. Informasi Produk (klim yang diajukan) harus sesuai	A. Penandaan 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan (jika perubahan yang diajukan tercantum dalam Label kemasan).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		dengan yang sudah disetujui di Indonesia.	3.Dokumen penunjang perubahan Informasi Produk yang diajukan.
5.	Perubahan Informasi Produk berupa penambahan kontraindikasi, efek samping, peringatan, dan perhatian.		A. Penandaan 1.Desain kemasan dan Informasi Produk sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan. B. Dokumen klinik 1.Justificasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan.
6.	Penggabungan atau pemisahan Informasi Produk.	1. Informasi Produk (klim yang diajukan) harus sesuai dengan yang sudah disetujui di Indonesia.	A. Penandaan 1.Informasi Produk yang sudah digabung/dipisah. 2.Dokumen penunjang perubahan Informasi Produk yang diajukan.
7.	Perubahan nama Pelaku Usaha dan/atau Pemilik Izin Edar Obat/pemberi Lisensi sebagai sumber impor Obat.	1.Pemilik Izin Edar tidak berubah. 2.Lokasi Pelaku Usaha dan/atau Pemilik Izin Edar Obat/pemberi Lisensi Obat tidak berubah.	A. Penandaan 1.Surat keterangan berubah nama. 2.Informasi Produk. 3.Label.
8.	Perubahan kepemilikan produk.	1.Hanya berlaku untuk Obat Impor. 2.Lokasi pembuatan Obat tidak berubah.	A. Penandaan 1.Informasi Produk. 2.Label. 3.Justificasi perubahan pemberi Lisensi dan/atau pemilik produk. 4.Surat pernyataan perubahan Lisensi/ kepemilikan produk dari pemberi Lisensi dan/atau pemilik produk lama. 5.Surat resmi dari pemberi Lisensi/pemilik produk baru yang memberikan kuasa kepada Pelaku Usaha dan/atau Pemilik Izin Edar untuk mendaftarkan Obat atas

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			nama pemberi Lisensi/ pemilik produk yang baru.
9.	Perubahan alamat (redaksional) Pelaku Usaha dan/atau Pemilik Izin Edar Obat /pemberi lisensi yang mencakup perubahan nama kota/kabupaten.	1.Lokasi Pelaku Usaha dan/atau Pemilik Izin Edar Obat/pemberi lisensi tidak berubah.	A. Dokumen administratif 1.Surat keterangan berubah alamat. B. Penandaan 1.Informasi produk. 2.Label.
10.	Perubahan penggolongan Obat.	1.Penggolongan Obat sesuai keputusan pemerintah.	A. Dokumen administratif 1.Dokumen penunjang perubahan penggolongan Obat. B. Penandaan 1.Informasi Produk. 2.Label.
11.	Perubahan nama dagang Obat.	1>Nama Obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku. 2.Informasi Produk, Label dan desain kemasan tidak berubah.	A. Penandaan 1.Informasi Produk. 2.Label.
12.	Perubahan/ Penambahan besar kemasan.	1.Klim Informasi Produk tidak berubah. 2.Spesifikasi kemasan tidak berubah.	A. Penandaan 1.Informasi Produk. 2.Label.
13.	Perubahan, penambahan, atau penghilangan kemasan sekunder.	1.Klim Informasi Produk tidak berubah. 2.Spesifikasi kemasan primer tidak berubah. 3.Informasi produk harus terbaca selama penggunaan Obat.	A. Penandaan 1.Informasi Produk. 2.Label
14.	Penambahan Informasi Produk dalam bahasa Inggris/Indonesia.	1.Informasi Produk sesuai dengan yang disetujui terakhir.	A. Penandaan 1.Informasi Produk. 2.Label (jika perubahan yang diajukan tercantum dalam Label).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
B. Perubahan terkait mutu Zat Aktif			
B1. Proses Pembuatan dan Sumber Zat Aktif			
1.	Perubahan minor pada proses pembuatan Zat Aktif.	1.Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil impuritas/ cemaran/fisika kimia. 2.Rute sintesis tetap sama (misal:senyawa antara tidak berubah). 3.Spesifikasi dan stabilitas Zat Aktif atau produk antara tidak berubah. 4.Proses pembuatan Zat Aktif tidak menggunakan bahan baku yang bersumber manusia/ hewan dimana memerlukan keamanan viral. 5.Tidak ada perubahan pada kondisi fisik (misalnya kristal, amorf) dari Zat Aktif.	A. Dokumen mutu 1.DMF atau bagian S yang sesuai dengan perubahan. 2.Perbandingan proses pembuatan Zat Aktif lama dan baru. 3.Surat pernyataan tidak ada impuritas/cemaran baru. 4.Spesifikasi Zat Aktif. 5.Perbandingan hasil analisis Zat Aktif dan/atau data analisis <i>batch</i> Zat Aktif minimal dua <i>batch</i> (skala pilot/produksi) yang diproduksi menurut proses pembuatan Zat Aktif lama dan baru. 6.Perbandingan hasil analisis Obat dan/atau data analisis <i>batch</i> Obat (minimal dua <i>batch</i> skala pilot/produksi) yang diproduksi menggunakan proses pembuatan Zat Aktif lama dan baru. 7.Untuk Zat Aktif steril, laporan hasil validasi proses pembuatan (sesuai persyaratan). 8.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).
2.	Perubahan/ penambahan prosedur analisis Zat Aktif non-Farmakope.	1.Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 2.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Zat Aktif yang baru 2.Metode analisis Zat Aktif. 3.Laporan validasi metode analisis Zat Aktif. 4.Perbandingan hasil analisis Zat Aktif dan/atau data analisis <i>batch</i> Zat Aktif yang menunjukkan bahwa metode analisis yang diajukan sama dengan yang disetujui.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
3.	Perubahan/ penambahan tempat pengujian Zat Aktif.	1.Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 2.Transfer metode analisis dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat.	A. Dokumen administratif 1.Sertifikat CPOB dan informasi terkait tempat produksi dan pengujian Zat Aktif (jika relevan). B. Dokumen mutu 1.Laporan hasil validasi/verifikasi metode analisis yang merupakan transfer dari tempat lama ke tempat baru. 2.Perbandingan hasil analisis Zat Aktif dan/atau data analisis <i>batch</i> Zat Aktif (minimal dua <i>batch</i> skala pilot) dari tempat pengujian lama dan baru.
4.	Perpanjangan periode <i>retest</i> /penyimpanan Zat Aktif.	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.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Zat Aktif. 2.Data uji stabilitas Zat Aktif.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
5.	Peningkatan ukuran <i>batch</i> Zat Aktif/ <i>intermediate</i> lebih dari sepuluh kali.	1.Perubahan tidak mempengaruhi reproduksibilitas proses. 2.Spesifikasi Zat Aktif/ <i>intermediate</i> tidak berubah.	A. Dokumen administratif 1.Surat pernyataan Pendaftar bahwa spesifikasi Zat Aktif tidak berubah dan tidak mempengaruhi reproduksibilitas proses. B. Dokumen mutu 1.Deskripsi naratif singkat tentang proses pembuatan Zat Aktif. 2.Spesifikasi Zat Aktif/ <i>intermediate</i> . 3.Perbandingan hasil analisis Zat Aktif/ <i>intermediate</i> dan/atau data analisis <i>batch</i> (dalam bentuk tabel) Zat Aktif/ <i>intermediate</i> produksi sebelumnya dan yang saat ini diajukan (minimal dari satu <i>batch</i> skala produksi). Data dari dua <i>batch</i> skala produksi berikutnya harus tersedia dan dilaporkan apabila diluar spesifikasi.
B2. Spesifikasi dan Metode Analisis Zat Aktif			
1.	Perubahan parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Zat Aktif: penambahan parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Zat Aktif karena masalah keamanan atau mutu.		A. Dokumen mutu 1.Diagram alir proses sintesis dan deskripsi naratif singkat yang diusulkan dari proses pembuatan Zat Aktif. 2.Informasi pengujian yang dilakukan pada tahapan kritis pembuatan Zat Aktif dan senyawa antara Zat Aktif yang diajukan. 3.Sandingan batas atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> Zat Aktif antara yang disetujui dan yang diajukan. 4.Justificasi batas atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> Zat Aktif baru. 5.Spesifikasi Zat Aktif dan senyawa antara (<i>intermediates</i>) Zat Aktif (jika relevan).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			6.Informasi tentang impuritas/cemaran Zat Aktif (jika relevan). 7.Metode analisis non-Farmakope dan data validasi (jika relevan). 8.Perbandingan data analisis <i>batch</i> Zat Aktif (minimal dua <i>batch</i> skala pilot/produksi) dari proses pembuatan lama dan baru. 9.Laporan validasi proses pembuatan Zat Aktif, termasuk laporan sterilisasi untuk Zat Aktif steril.
B3. Spesifikasi dan Pengujian Kemasan			
1.	Perubahan kemasan Zat Aktif: Perubahan kemasan primer Zat Aktif steril.	1.Perubahan bukan karena masalah stabilitas.	A. Dokumen mutu 1.Laporan validasi proses pembuatan Zat Aktif, termasuk laporan sterilisasi untuk Zat Aktif steril, jika terdapat perubahan proses sterilisasi. 2.Informasi tentang kemasan primer yang diajukan, sebagaimana yang dipersyaratkan dalam bagian mutu S6 spesifikasi dan pengujian kemasan. 3.Laporan uji stabilitas Zat Aktif minimal 3 bulan untuk uji stabilitas dipercepat dan stabilitas jangka panjang, serta komitmen untuk menyerahkan laporan uji stabilitas jangka panjang sesuai batas kedaluwarsa (<i>shelf-life</i>) Zat Aktif yang diajukan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
2.	Perubahan parameter spesifikasi dan/atau kriteria penerimaan kemasan Zat Aktif: Penggantian parameter spesifikasi dan pengujian kemasan primer Zat Aktif.		A. Dokumen mutu 1.Informasi tentang kemasan primer yang diajukan, termasuk metode pengujian kemasan sebagaimana yang dipersyaratkan dalam bagian mutu S6 spesifikasi dan pengujian kemasan. 2.Rincian metode pengujian kemasan dan data validasi metode pengujian kemasan yang baru (jika relevan).
3.	Perubahan kondisi simpan Zat Aktif	1.Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Zat Aktif yang disetujui. 2.Laporan stabilitas Zat Aktif.
C. Perubahan terkait mutu Obat			
C1. Pengembangan Produk			
1.	Perubahan satu komponen excipien dengan excipien lain untuk sediaan oral lepas cepat dan sediaan nonkritikal.	1.Perubahan excipien memiliki kesamaan karakteristik fungsional. 2.Tidak termasuk sediaan lepas termodifikasi dan sediaan steril. 3.Tidak termasuk sediaan yang memerlukan uji klinik, termasuk uji bioekivalensi. 4.Bahan baku yang digunakan memenuhi kriteria <i>pharmaceutical grade</i> sesuai Farmakope atau standar	A. Penandaan 1.Informasi Produk dan/atau Label Obat. B. Dokumen mutu 1.Justificasi perubahan pengembangan. 2.Perbandingan Formula <i>batch</i> lama dan <i>batch</i> baru. 3.Uji ekivalensi formula (profil disolusi) Obat lama dan baru. 4.Hasil validasi proses pembuatan Obat yang baru minimal dua <i>batch</i> skala pilot dan satu <i>batch</i> skala produksi dan komitmen menyerahkan laporan validasi proses tiga <i>batch</i> skala produksi sebelum produk diedarkan. 5.Revisi ACTD P3.1 sampai P3.4 (jika relevan). 6.Spesifikasi dan metode pengujian excipien. 7.Sertifikat bebas BSE/TSE jika bersumber dari manusia/hewan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		mutu Bahan Obat. 5. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga <i>batch</i> Obat skala produksi, atau minimal satu <i>batch</i> Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga <i>batch</i> produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahan-nya. 6. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 7. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua <i>batch</i> skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 8. Profil disolusi sebanding dengan yang disetujui.	8. Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat. 9. Perbandingan data analisis <i>batch</i> antara <i>batch</i> produksi sebelumnya (tiga <i>batch</i> Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan minimal dua <i>batch</i> skala produksi (atau satu <i>batch</i> skala produksi dan dua <i>batch</i> skala pilot). 10. Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). 11. Jika perubahan eksipien berupa pengawet, uji efektivitas pengawet pada kadar paling kecil (jika relevan). 12. Justifikasi tidak melakukan uji BE.
2.	Pengurangan atau penghilangan <i>overage</i> .	1. Perubahan merupakan <i>overage</i> bahan aktif yang sebelumnya telah disetujui.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi dari perubahan yang diajukan. 2. Tabel sandingan dari Formula yang diajukan dan Formula yang disetujui.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		2.Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> dari produk Obat tidak berubah.	3.Hasil pengujian (<i>Certificate of Analysis/CoA</i>) dari dua <i>batch</i> produk Obat. 4.Data stabilitas Obat sesuai <i>ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).
3.	Penghilangan pelarut untuk produk Obat.	1.Perubahan yang diajukan tidak mengakibatkan perubahan pada bentuk sediaan, dosis, indikasi dan cara pemberian Obat.	A. Penandaan 1.Penandaan yang telah mencantumkan perubahan yang diajukan. B. Dokumen mutu 1.Justificasi penghilangan pelarut, termasuk pernyataan yang menunjukkan cara alternatif untuk mendapatkan pelarut.
4.	Perubahan/ penambahan sistem kemasan Obat untuk produk nonsteril.	1.Bahan kemasan yang diajukan sama/ekivalen dengan yang telah disetujui. 2.Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat tidak berubah. 3.Untuk setiap perubahan jenis kemasan yang bersentuhan langsung dengan Obat. 4.Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua <i>batch</i> skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan	A. Penandaan 1.Informasi Produk. 2.Label kemasan primer dan sekunder. B. Dokumen mutu 1.Perbandingan spesifikasi bahan kemasan baru dan lama (jika relevan). 2.Justificasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan. 3.Laporan studi integritas kemasan/kompatibilitas, (<i>leak test, leacable test</i> untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 4.Revisi bagian P3 dan/atau P7 (jika relevan). 5.Data stabilitas Obat sesuai <i>ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		hasil yang memenuhi spesifikasi.	
5.	Perubahan atau penambahan besar volume sediaan nonparenteral multi dosis.	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 <i>batch</i> skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Penandaan 1.Informasi Produk. 2.Label pada kemasan primer dan sekunder. B. Dokumen mutu 1.Justificasi yang menyatakan bahwa besar volume sediaan yang diajukan konsisten dengan regimen dosis yang telah disetujui. 2.Sertifikat analisis <i>batch</i> Obat (minimal dua <i>batch</i> Obat). 3.Data stabilitas Obat termasuk <i>in-use stability</i> sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). 4.Spesifikasi kemasan.
C2. Proses Pembuatan			
1.	Perubahan industri penanggung jawab pelulusan <i>batch</i> (tidak termasuk pengujian Obat).	1.Produsen Obat tidak berubah.	A. Dokumen administratif 1.Surat penunjukan dari Pemilik Izin Edar atau pemilik produk yang memberikan kewenangan untuk bertanggung jawab atas pelulusan <i>batch</i> (jika relevan). B. Penandaan 1.Informasi Produk (jika terkait dengan perubahan yang diajukan). 2.Label pada kemasan (jika perubahan yang diajukan

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			tercantum dalam Label kemasan).
2.	Perubahan industri penanggung jawab pelulusan <i>batch</i> (termasuk pengujian Obat).	1. Produsen Obat tidak berubah. 2. Transfer metode analisis dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat.	A. Dokumen administratif 1. Surat penunjukan dari Pemilik Izin Edar atau pemilik produk yang memberikan kewenangan untuk bertanggung jawab atas pelulusan <i>batch</i> (jika relevan). B. Penandaan 1. Informasi Produk (jika terkait dengan perubahan yang diajukan). 2. Label pada kemasan (jika perubahan yang diajukan tercantum dalam Label kemasan). C. Dokumen mutu 1. Laporan hasil validasi/verifikasi metode analisis yang merupakan transfer dari tempat lama ke tempat baru. 2. Data analisis <i>batch</i> (minimal dua <i>batch</i> Obat skala pilot) di tempat pengujian yang baru dan lama.
3.	Perubahan ukuran <i>batch</i> Obat: Peningkatan dan/atau penurunan ukuran <i>batch</i> Obat hingga sepuluh kali, untuk bentuk sediaan tablet biasa dan cairan oral.	1. Perubahan tidak mempengaruhi formula dan spesifikasi Obat; harus melaporkan setiap perubahan cara pembuatan dan/atau kontrol proses yang dilakukan terhadap perubahan yang terkait dengan ukuran <i>batch</i> misalnya penggunaan	A. Dokumen mutu 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Formula <i>batch</i> . 3. Data validasi proses sesuai dengan besar <i>batch</i> yang diajukan 4. Spesifikasi Obat. 5. Hasil analisis <i>batch</i> Obat. 6. Perbandingan data analisis <i>batch</i> minimal dua <i>batch</i> Obat (skala produksi) dari <i>batch</i> lama dan baru. 7. Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		alat dengan besar berbeda. 2.Hasil validasi proses (tiga <i>batch</i> Obat skala produksi, atau minimum satu <i>batch</i> Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga <i>batch</i> produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahan-nya) sesuai <i>batch</i> sebelumnya yang telah disetujui. 3.Perubahan tidak mempengaruhi reproduksibilitas dan/atau konsistensi Obat. 4.Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas.	
4.	Perubahan bentuk atau dimensi selain tablet lepas cepat, kapsul, supositoria atau pesari (contohnya tablet <i>gastroresistant</i> , tablet lepas lambat)	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	A. Penandaan 1.Informasi Produk (jika terkait dengan perubahan yang diajukan). 2.Label pada kemasan (jika perubahan yang diajukan tercantum dalam Label kemasan). B. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Obat (termasuk gambar dan uraian dimensi yang disetujui dan diajukan).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		dalam monografi). 3. Formula secara kualitatif dan kuantitatif dan berat rata-rata tidak berubah.	2. Perbandingan profil disolusi baru dan lama (sesuai persyaratan). 3. Hasil analisis <i>batch</i> Obat. 4. Perbandingan data analisis <i>batch</i> Obat minimal dua <i>batch</i> Obat (skala pilot/produksi) dari bentuk atau dimensi lama dan baru. 5. Hasil uji keseragaman kadar (untuk <i>scoring</i> atau <i>breakline</i> tablet). 6. Justifikasi tidak melakukan uji BE.
5.	Penambahan atau penghilangan garis bagi pada tablet.	1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah (kecuali pemerian). 2. Ditujukan untuk menyesuaikan dengan posologi.	A. Penandaan 1. Informasi Produk. B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Data analisis <i>batch</i> Obat dari dua <i>batch</i> Obat skala pilot/produksi. 3. Hasil uji keseragaman kandungan setengah tablet.
6.	Perubahan bentuk atau dimensi tablet lepas cepat, kapsul, supositoria atau pesari.	1. Tidak berlaku untuk <i>scored tablet</i> yang ditujukan untuk tablet dosis terbagi. 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	A. Penandaan 1. Informasi Produk (jika terkait dengan perubahan yang diajukan). 2. Label pada kemasan (jika perubahan yang diajukan tercantum dalam Label kemasan). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat (termasuk gambar dan uraian dimensi yang disetujui dan diajukan). 2. Perbandingan data profil disolusi baru dan lama (sesuai persyaratan). 3. Hasil analisis <i>batch</i> Obat. 4. Perbandingan data analisis <i>batch</i> Obat minimal dua <i>batch</i> Obat skala produksi dari bentuk atau dimensi lama dan baru. 5. Justifikasi tidak melakukan uji BE.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		berat rata-rata tidak berubah.	
C3. Spesifikasi dan Metode Analisis Eksipien			
1.	Perubahan atau penambahan produsen eksipien.	1.Spesifikasi eksipien tidak berubah. 2.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) obat tidak berubah. 3.Bahan baku yang digunakan memenuhi kriteria <i>pharmaceutical grade</i> sesuai Farmakope atau standar mutu bahan obat. 4.Hanya berlaku untuk eksipien dengan tingkat risiko tinggi, sebagai berikut: i. Etanol (etil alkohol); ii. 2-Propanol (isopropil alkohol); iii. Gliserol; iv. Hidrolisat pati terhidrogen asi; v. Larutan maltitol; vi. Propilen glikol; vii. Larutan sorbitol. viii. Eksipien lain yang mungkin terkontami nasi oleh diethilen glikol (DEG)	A. Dokumen administratif 1.Sertifikat halal untuk bahan bersumber hewan. B. Dokumen mutu 1.Sertifikat analisa dan hasil pengujian eksipien. 2.Sertifikat bebas <i>Transmissible Spongiform Encephalopathy</i> (TSE)/ <i>Bovine Spongiform Encephalopathy</i> (BSE) untuk bahan bersumber hewan. 3.Hasil kajian penetapan tingkat risiko eksipien. 4.Untuk produk yang termasuk dalam kriteria wajib melakukan uji bioekivalensi, diperlukan uji ekivalensi <i>in vitro</i> (uji disolusi terbanding) antara minimal satu <i>batch</i> skala pilot antara Obat dengan produsen zat tambahan yang diajukan dengan yang disetujui, jika jenis eksipien yang berubah memiliki fungsi yang dapat mempengaruhi profil disolusi Obat.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		dan ethilen glikol (EG). ix. Eksipien dengan spesifikasi steril; dan x. Eksipien lain yang ditetapkan oleh Kepala BPOM	
2.	Perubahan atau penambahan produsen pelarut untuk sediaan kombinasi (pelarut belum memiliki Izin Edar di Indonesia).	1.Klim Informasi Produk tidak berubah. 2.Produsen pelarut belum terdaftar di Indonesia. 3.Pelarut kompatibel dengan Obat. 4.Perubahan tidak menyebabkan perubahan pada informasi Obat. 5.Hanya berlaku untuk sediaan yang sudah disetujui dengan pelarut. 6.Validasi proses pembuatan Pelarut sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga <i>batch</i> Obat skala produksi, atau minimum satu <i>batch</i> Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga <i>batch</i> produksi pertama dengan prediksi waktu	A. Dokumen administratif 1.Sertifikat CPOB dari produsen pelarut. B. Penandaan 1.Penandaan yang telah mencantumkan perubahan yang diajukan. C. Dokumen mutu 1.Spesifikasi dan metode pengujian pelarut. 2.Proses pembuatan pelarut. 3.Laporan hasil validasi proses pembuatan pelarut. 4.Sertifikat analisis pelarut dan/atau hasil analisis <i>batch</i> pelarut. 5.Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan untuk pelarut. 6.Sertifikat analisis bahan kemasan untuk pelarut. 7.Stabilitas pelarut dan stabilitas obat setelah rekonstitusi (untuk sediaan multidosis).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		penyerahan-nya Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan	
3.	Perubahan pada prosedur analisis eksipien, termasuk penggantian metode pengujian.	1.Studi revalidasi sudah dilakukan sesuai protokol. 2.Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi dan metode pengujian eksipien. 2.Hasil validasi terbanding yang menunjukkan bahwa prosedur pengujian baru dengan lama ekivalen.
4.	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 <i>batch</i> skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	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 <i>batch</i> skala pilot antara Obat dengan produsen cangkang kapsul yang diajukan dengan yang disetujui (sesuai persyaratan). 6.Hasil analisis <i>batch</i> Obat. 7.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		4.Tidak berlaku untuk perubahan dari kapsul keras ke kapsul lunak.	
5.	Perubahan berat penyalut tablet atau ukuran cangkang kapsul pada bentuk sediaan oral <i>immediate release</i> .	1.Formula Obat (kualitatif) tidak berubah. 2.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah kecuali berat atau ukuran. 3.Komposisi penyalut dan cangkang kapsul tidak berubah.	A. Penandaan 1.Informasi Produk. B. Dokumen mutu 1.Pemerian dan Formula. 2.Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat. 3.Hasil analisis <i>batch</i> dari Obat dengan berat penyalut tablet/cangkang kapsul lama dan baru. 4.Data uji disolusi terbanding minimal satu <i>batch</i> skala pilot antara Obat dengan Formula yang diajukan dengan yang telah disetujui, jika dipersyaratkan. 5.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). 6.Justificasi tidak melakukan uji BE.
C4. Spesifikasi dan Metode Pengujian Obat			
1.	Perubahan spesifikasi Obat: Pelebaran parameter spesifikasi Obat.	1.Perubahan bukan karena kegagalan dalam pemenuhan spesifikasi akibat kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas. 2.Tidak ada impuritas/ cecaran baru	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat. 2.Perbandingan data analisis <i>batch</i> Obat pada spesifikasi baru (minimal satu <i>batch</i> skala pilot) dibandingkan dengan data dari spesifikasi sebelumnya. 3.Justificasi perubahan spesifikasi Obat.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		yang terdeteksi. 3.Perubahan tidak mempengaruhi stabilitas Obat. 4.Perubahan tidak berkaitan dengan pengujian sterilisasi.	
2.	Perubahan atau penambahan tempat pengujian Obat.	1.Pemilik produk dan tempat pelulusan <i>batch</i> tetap sama. 2.Tempat pengujian sudah terdaftar. 3.Validasi metode analisis obat di tempat baru telah dilakukan atau transfer metode analisis Obat dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat. 4.Spesifikasi dan metode analisis Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi dan metode analisis Obat. 2.Baku pembanding (jika relevan). 3.Hasil analisis <i>batch</i> Obat. 4.Laporan validasi metode analisis obat atau laporan transfer metode analisis Obat. 5.Bukti akreditasi tempat pengujian Obat yang diajukan. 6.Surat penunjukan tempat pengujian Obat yang diajukan dari Pemilik Izin Edar atau pemilik produk untuk Obat Impor.
3.	Perubahan metode analisis Obat: Perubahan parameter pengujian Obat.	1.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2.Perubahan bukan karena kegagalan dalam pemenuhan spesifikasi akibat kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan	A. Dokumen mutu 1.Deskripsi metode analisis Obat. 2.Spesifikasi pelulusan dan stabilitas Obat. 3.Laporan hasil validasi atau verifikasi metode analisis Obat yang baru dan perbandingan hasil uji metode analisis Obat lama dan baru. 4.Perbandingan hasil analisis Obat dan/atau data analisis <i>batch</i> Obat (minimal dua <i>batch</i> skala

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		Obat atau masalah stabilitas. 3.Hasil validasi atau verifikasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya.	pilot/produksi) dari parameter pengujian Obat lama dan baru.
C5. Spesifikasi dan Metode Pengujian Kemasan			
1.	Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer sediaan nonsteril.	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 “head space” atau perubahan “surface/ volume ratio”: Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua batch skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan	A. Penandaan 1.Label kemasan primer, termasuk <i>mock up</i> . B. Dokumen mutu 1.Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	
C6. Stabilitas			
1.	Perubahan kondisi penyimpanan Obat, termasuk produk yang direkonstitusi.	1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi, termasuk produk yang direkonstitusi. 3. Perubahan bukan karena kegagalan dalam pemenuhan spesifikasi akibat kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas.	A. Penandaan 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan. B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat sesuai kondisi penyimpanan Obat yang diajukan.
2.	Perpanjangan 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. 3. Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses	A. Dokumen administratif 1. Surat komitmen Pendaftar untuk menginformasikan ke pengguna Obat terkait perubahan yang dilakukan. B. Penandaan 1. Informasi Produk. C. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat sesuai batas kedaluwarsa yang diajukan. 3. Justifikasi penjelasan perpanjangan <i>shelf life</i> .

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas. 4. Batas kedaluwarsa tidak boleh lebih dari lima tahun.	
3.	Perpanjangan 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. 3. Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas.	A. Dokumen administratif 1. Surat komitmen Pendaftar untuk menginformasikan ke pengguna Obat terkait perubahan yang dilakukan. B. Penandaan 1. Informasi Produk. C. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi sesuai batas kedaluwarsa yang diajukan. 3. Justifikasi penjelasan perpanjangan <i>shelf life</i>.

3. REGISTRASI VARIASI NOTIFIKASI

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
A. Perubahan terkait Penandaan			
1.	Perubahan atau penambahan logo (termasuk logo perusahaan).	1.Klim Informasi Produk tidak berubah. 2.Spesifikasi kemasan tidak berubah.	A. Penandaan 1.Desain kemasan dan informasi produk sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan. 2.Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan.
2.	Perubahan/ Penambahan pencantuman logo halal pada kemasan.	1. Klim Informasi Produk tidak berubah. 2. Pencantuman logo "halal" berlaku sesuai masa berlakunya sertifikat halal dan menjadi tanggung jawab pendaftar sepenuhnya.	A. Dokumen administrasi 1. Sertifikat halal obat jadi dari MUI/ BPJPH atau lembaga halal luar negeri yang telah melakukan kerja sama saling pengakuan Sertifikat Halal dengan BPJPH. B. Penandaan 1. Desain kemasan dan informasi produk sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan. 2. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan.
3.	Pengurangan tempat produksi (termasuk Zat Aktif, produk antara atau Obat, lokasi pengemasan, tempat pelulusan <i>batch</i>).	1.Masih terdapat tempat produksi dengan fungsi/ peruntukan yang sama (termasuk Zat Aktif, produk antara atau Obat, lokasi pengemasan, tempat pelulusan <i>batch</i>) yang telah disetujui. 2.Pengurangan tempat produksi bukan karena faktor kritis terkait proses produksi.	A. Penandaan 1.Sertifikat Izin Edar Obat (asli) atau surat persetujuan Registrasi Variasi sesuai perubahan terkait.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
4.	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.
5.	Penghilangan bahasa asing dari Label Obat.	1. Klim Informasi Produk tidak berubah.	A. Penandaan 1. Desain kemasan dan informasi produk sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan. 2. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan.
6.	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. Penandaan 1. Desain kemasan dan informasi produk sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan. 2. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan. B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi bahan kemasan.
7.	Perubahan desain kemasan.	1. Klim Informasi Produk dan klim Label tidak berubah. 2. Hanya berlaku untuk perubahan letak teks dan gambar, warna, dan garis. 3. Tidak termasuk	A. Penandaan 1. Desain kemasan dan informasi produk sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan. 2. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		perubahan gambar.	
8.	Perubahan alamat (redaksional) Pelaku Usaha/Pemilik Izin Edar/pemberi Lisensi.	1.Lokasi Pelaku Usaha/Pemilik Izin Edar/pemberi Lisensi tidak berubah. 2.Tidak termasuk perubahan nama kota/kabupaten.	A. Dokumen administratif 1.Surat keterangan berubah alamat. B. Penandaan 1.Desain kemasan dan informasi produk sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan. 2.Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan.
9.	Perubahan sistem penomoran <i>batch</i> .		A. Penandaan 1.Penjelasan sistem penomoran <i>batch</i> yang baru.
10.	Perubahan Penandaan berdasarkan keputusan pemerintah.	1.Penandaan sesuai keputusan pemerintah.	A. Penandaan 1.Desain kemasan dan informasi produk sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan. 2.Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan.
11.	Perubahan nama dan/atau alamat produsen Zat Aktif.	1.Lokasi produsen Zat Aktif tidak berubah.	A. Penandaan 1.Dokumen penunjang perubahan nama dan/atau alamat produsen Zat Aktif.
12.	Perubahan nama dan/atau alamat produsen eksipien.	1.Lokasi produsen eksipien tidak berubah.	A. Penandaan 1.Dokumen penunjang perubahan nama dan/atau alamat produsen eksipien.
13.	Pencantuman nama distributor.	1.Klim Penandaan tidak berubah kecuali nama distributor.	A. Dokumen administrasi 1.Izin Pedagang Besar Farmasi (PBF). 2.Surat penunjukan. B. Penandaan 1.Desain kemasan dan informasi produk sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan. 2.Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan.
B. Perubahan terkait mutu Zat Aktif			

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
B1. Proses Pembuatan dan Sumber Zat Aktif			
1.	Perubahan / penambahan produsen <i>starting material/reagent/intermediate</i> yang digunakan dalam proses pembuatan Zat Aktif.	1.Zat Aktif tidak termasuk zat steril. 2.Untuk spesifikasi <i>starting 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 <i>batch</i>) sama dengan yang telah disetujui.	A. Dokumen mutu 1.Perbandingan spesifikasi <i>starting material/intermediate</i> Zat Aktif. 2.Perbandingan data analisis <i>batch starting material/intermediate</i> dan Zat Aktif (minimal dua <i>batch</i> skala pilot/produksi) dari proses pembuatan lama dan baru. 3.Jika bersumber dari hewan disertai dengan informasi sumber hewan dan surat keterangan bebas BSE/TSE.
2.	Penyempitan batas spesifikasi untuk bahan baku/produk antara Zat Aktif.	1.Perubahan spesifikasi bahan baku/produk antara Zat Aktif 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 Zat Aktif yang diajukan. 2.Ringkasan prosedur analisis, jika digunakan prosedur analisis baru.
3.	Peningkatan/penurunan ukuran <i>batch</i> (termasuk	1.Perubahan tidak mempengaruhi	A. Dokumen administratif 1.Surat berisi pernyataan bahwa:

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	rentang ukuran <i>batch</i>) Zat Aktif atau senyawa antara (<i>intermediates</i>) yang digunakan pada proses pembuatan Zat Aktif hingga sepuluh kali.	reproduksibilitas dan/atau konsistensi Zat Aktif atau senyawa antara (<i>intermediates</i>). 2.Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas. 3.Tidak ada perubahan proses pembuatan selain yang terkait dengan peningkatan ukuran <i>batch</i> (contoh: penggunaan mesin /peralatan yang berbeda ukuran). 4.Zat Aktif tidak termasuk zat steril. 5.Perubahan ukuran <i>batch</i> Zat Aktif yang diajukan masih dalam rentang hingga sepuluh kali dibandingkan dengan ukuran <i>batch</i> Zat Aktif awal maupun ukuran <i>batch</i> Zat Aktif yang telah disetujui melalui variasi minor atau major.	a. Perubahan tidak memberikan perubahan negatif pada reproduksibilitas proses; b. Perubahan yang dilakukan bukan akibat dari kejadian yang tidak diharapkan ketika produksi atau karena masalah stabilitas; dan c. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. B. Dokumen mutu 1.Deskripsi naratif tentang proses pembuatan Zat Aktif. 2.Spesifikasi Zat Aktif dan senyawa antara (<i>intermediates</i>) Zat Aktif (jika relevan). 3.Perbandingan analisis <i>batch</i> lama dan baru.
4.	Perubahan parameter pengujian atau kriteria	1.Parameter yang dihilangkan	A. Dokumen mutu 1.Diagram alir proses sintesis dan deskripsi naratif

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Zat Aktif: Penghilangan uji <i>in-process control</i> dalam produksi Zat Aktif yang tidak signifikan.	bukan merupakan parameter yang kritis termasuk tetapi tidak terbatas pada kadar, cemaran, dan ukuran partikel. 2.Perubahan bukan karena kejadian berulang selama proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas. 3.Uji tidak terkait parameter kritis (sebagai contoh, komposisi, cemaran, karakteristik kritis fisik lain atau kemurnian mikroba).	singkat yang diusulkan dari proses pembuatan Zat Aktif. 2.Informasi pengujian yang dilakukan pada tahapan kritis pembuatan Zat Aktif dan senyawa antara (<i>intermediates</i>) yang diajukan. 3.Justificasi/penilaian risiko bahwa atribut bersifat tidak signifikan.
B2. Spesifikasi dan Metode Analisis Zat Aktif			
1.	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	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Zat Aktif. 2.Justificasi untuk spesifikasi Zat Aktif yang baru. 3.Metode analisis Zat Aktif, jika menggunakan metode analisis baru. 4.Laporan validasi metode analisis. 5.Perbandingan data analisis <i>batch</i> Zat Aktif (minimal dua <i>batch</i> skala pilot/produksi) dari spesifikasi lama dan baru.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		ditujukan untuk menguji cemarkan baru. 3. Untuk Zat Aktif yang tidak larut atau kelarutan rendah, tidak terdapat perubahan polimorfisme dan distribusi ukuran partikel.	
2.	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.
3.	Perubahan minor pada metode 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.	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.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		5.Tidak berlaku untuk penambahan prosedur pengujian.	
4.	Perubahan/penambahan metode analisis 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.
5.	Penetapan 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.
6.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif untuk memenuhi persyaratan Farmakope terkini termasuk perubahan spesifikasi Zat Aktif non-Farmakope.	1.Spesifikasi Obat (pelulusan dan <i>shelf life</i>) tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif. 2.Laporan validasi/verifikasi metode analisis Zat Aktif. 3.Sertifikat analisis Zat Aktif. 4.Hasil analisis <i>batch</i> dari dua <i>batch</i> skala produksi Zat Aktif untuk semua pengujian pada spesifikasi baru. 5.Referensi Farmakope terkait.
7.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif: Penetapan batas spesifikasi Zat Aktif.	1.Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku. 2.Prosedur analisis tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Zat Aktif yang baru. 2.Justificasi untuk spesifikasi Zat Aktif yang baru. 3.Sertifikat analisis Zat Aktif dengan spesifikasi yang baru.
8.	Perubahan parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i>	1.Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat	A. Dokumen mutu 1.Sandingan batas atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> Zat Aktif antara yang disetujui dan yang diajukan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	pembuatan Zat Aktif: Pengetatan kriteria penerimaan pada in-process control pembuatan Zat Aktif.	Aktif (misal impuritas/cemaran baru; perubahan batas impuritas/cemaran total). 2.Perubahan masih dalam batas atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> Zat Aktif yang telah disetujui. 3.Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan pada prosedur analisis hanya bersifat minor.	
9.	Perubahan parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Zat Aktif: Penambahan parameter pengujian dan batas spesifikasi baru pada in-process control pembuatan Zat Aktif.	1.Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif (misal impuritas/cemaran baru; perubahan batas impuritas/cemaran total). 2.Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 3.Telah dilakukan validasi metode pengujian.	A. Dokumen mutu 1.Prosedur pembuatan. 2.Informasi pengujian yang dilakukan pada tahapan kritis pembuatan Zat Aktif dan senyawa antara Zat Aktif yang diajukan. 3.Sandingan pada <i>in-process control</i> selama pembuatan Zat Aktif yang baru dan lama. 4.Rincian metode analisis dan data validasi metode analisis baru. 5.Perbandingan data analisis <i>batch</i> Zat Aktif (minimal dua <i>batch</i> skala pilot/produksi) dari proses pembuatan lama dan baru.
10.	Perubahan pada spesifikasi atau prosedur analisis bahan yang digunakan pada proses pembuatan Zat Aktif:	1.Metode analisis tidak berubah (misalnya perubahan pada panjang kolom atau temperatur,	A. Dokumen mutu 1.Informasi mutu dan kontrol bahan (bahan baku, <i>starting materials</i> , pelarut, reagen, katalis) yang digunakan dalam

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	Perubahan minor pada prosedur analisis bahan baku dan senyawa antara (<i>intermediates</i>) Zat Aktif.	tetapi metode dan jenis kolom tetap sama). 2. Validasi prosedur analisis sudah dilakukan sesuai protokol. 3. Tidak ada perubahan batas impuritas/ce- maran total Zat Aktif dan tidak ada penambahan impuritas/ce- maran baru.	pembuatan Zat Aktif (jika relevan). 2. Informasi tentang senyawa antara (<i>intermediates</i>) (jika relevan).
11.	Perubahan pada spesifikasi atau prosedur analisis bahan yang digunakan pada proses pembuatan Zat Aktif: Penambahan parameter spesifikasi baru dan prosedur analisis untuk bahan baku dan senyawa antara (<i>intermediates</i>) Zat Aktif.	1. Perubahan bukan karena kegagalan dalam pemenuhan spesifikasi akibat kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan atau masalah stabilitas 2. Tidak ada perubahan batas impuritas/ce- maran total Zat Aktif dan tidak ada penambahan impuritas/ce- maran baru. 3. Metode uji baru tidak melibatkan teknik nonstandar baru atau teknik standar yang	A. Dokumen mutu 1. Informasi mutu dan kontrol bahan (bahan baku, <i>starting materials</i>, pelarut, reagen, katalis) yang digunakan dalam pembuatan Zat Aktif (jika relevan). 2. Informasi tentang senyawa antara (<i>intermediates</i>) (jika relevan).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		digunakan secara baru. 4. Perubahan tidak terkait dengan <i>genotoxic impurity</i>.	
12.	Perubahan pada spesifikasi atau prosedur analisis bahan yang digunakan pada proses pembuatan Zat Aktif: Penghilangan parameter spesifikasi dan prosedur analisis untuk bahan baku dan senyawa antara (<i>intermediates</i>) Zat Aktif.	1. Perubahan bukan karena kegagalan dalam pemenuhan spesifikasi akibat kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas 2. Parameter yang dihilangkan tidak signifikan atau terdapat prosedur analisis alternatif yang telah disetujui sebelumnya.	A. Dokumen mutu 1. Informasi mutu dan kontrol bahan (bahan baku, <i>starting materials</i>, pelarut, reagen, katalis) yang digunakan dalam pembuatan Zat Aktif (jika relevan). 2. Informasi tentang senyawa antara (<i>intermediates</i>) (jika relevan). 3. Justifikasi bahwa parameter yang dihilangkan tersebut tidak signifikan.
13.	Perubahan pada spesifikasi atau prosedur analisis bahan yang digunakan pada proses pembuatan Zat Aktif: Pelebaran batas spesifikasi untuk pelarut, reagen, katalis, dan/atau bahan baku.	1. Prosedur analisis tidak berubah. 2. Tidak ada perubahan batas impuritas/cemaran total Zat Aktif dan tidak ada penambahan impuritas/cemaran baru. 3. Perubahan tidak terkait dengan <i>genotoxic impurity</i>. 4. Parameter yang terpengaruh	A. Dokumen mutu 1. Informasi mutu dan kontrol bahan (bahan baku, <i>starting materials</i>, pelarut, reagen, katalis) yang digunakan dalam pembuatan Zat Aktif (jika relevan). 2. Justifikasi bahwa parameter yang dihilangkan tersebut tidak signifikan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		tidak signifikan atau terdapat prosedur analisis alternatif yang telah disetujui sebelumnya.	
14.	Perubahan metode analisis Obat: Penghilangan parameter pengujian Obat.	1.Parameter pengujian Obat yang dihilangkan adalah metode alternatif dan ekivalen dengan metode analisis Obat yang telah disetujui.	A. Dokumen mutu 1.Sandingan metode analisis Obat antara yang disetujui dan yang diajukan.
B3 Spesifikasi dan Pengujian Kemasan			
1.	Perubahan kemasan Zat Aktif: Perubahan kemasan primer Zat Aktif nonsteril.	1.Bahan kemasan yang diajukan sama/ekivalen dengan yang telah disetujui. 2.Perubahan tidak diakibatkan karena isu stabilitas.	A. Dokumen mutu 1.Informasi tentang kemasan primer yang diajukan, sebagaimana yang dipersyaratkan dalam bagian mutu S6 spesifikasi dan pengujian kemasan. 2.Laporan uji stabilitas Zat Aktif minimal 3 bulan untuk uji stabilitas dipercepat dan stabilitas jangka panjang, serta komitmen untuk menyerahkan laporan uji stabilitas jangka panjang sesuai batas kedaluwarsa (<i>shelf life</i>) Zat Aktif yang diajukan.
2.	Perubahan metode analisis kemasan primer Zat Aktif: Perubahan minor pada metode analisis kemasan primer Zat Aktif	1.Validasi metode analisis sudah dilakukan sesuai protokol. 2.Metode analisis tidak berubah (misalnya perubahan pada panjang kolom atau temperatur, tetapi metode	A. Dokumen mutu 1.Informasi tentang kemasan primer yang diajukan, termasuk metode pengujian kemasan sebagaimana yang dipersyaratkan dalam bagian mutu S6 spesifikasi dan pengujian kemasan. 2.Perbandingan hasil validasi metode analisis kemasan yang menunjukkan bahwa metode analisis baru dengan lama ekivalen.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		dan jenis kolom tetap sama).	
3.	Perubahan metode analisis kemasan primer Zat Aktif: Penggantian atau penambahan metode analisis kemasan primer Zat Aktif.	1.Validasi metode analisis sudah dilakukan sesuai protokol. 2.Metode pengujian kemasan baru tidak melibatkan teknik nonstandar baru atau teknik standar yang digunakan secara baru.	A. Dokumen mutu 1.Informasi tentang kemasan primer yang diajukan, termasuk metode pengujian kemasan sebagaimana yang dipersyaratkan dalam bagian mutu S6 spesifikasi dan pengujian kemasan. 2.Perbandingan hasil validasi metode analisis kemasan yang menunjukkan bahwa metode analisis baru dengan lama ekivalen (tidak diperlukan untuk penambahan metode analisis baru).
4.	Perubahan metode analisis kemasan primer Zat Aktif: Penghilangan metode analisis kemasan primer Zat Aktif.	1.Masih terdapat metode analisis yang terdaftar untuk parameter spesifikasi tersebut.	A. Dokumen mutu 1.Informasi tentang kemasan primer yang diajukan, termasuk metode pengujian kemasan sebagaimana yang dipersyaratkan dalam bagian mutu S6 spesifikasi dan pengujian kemasan.
5.	Perubahan parameter spesifikasi dan/atau kriteria penerimaan kemasan Zat Aktif: Perubahan kriteria penerimaan spesifikasi kemasan primer Zat Aktif.	1.Perubahan bukan konsekuensi dari komitmen penilaian sebelumnya untuk mengkaji batas spesifikasi. 2.Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan atau karena masalah	A. Dokumen mutu 1.Informasi tentang kemasan primer yang diajukan, termasuk metode pengujian kemasan sebagaimana yang dipersyaratkan dalam bagian mutu S6 spesifikasi dan pengujian kemasan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		stabilitas dan tidak terkait dengan masalah mutu dan keamanan. 3.Perubahan masih dalam batas kriteria penerimaan yang telah disetujui. 4.Metode pengujian kemasan tidak berubah atau perubahan pada metode pengujian kemasan hanya bersifat minor.	
6.	Perubahan parameter spesifikasi dan/atau kriteria penerimaan kemasan Zat Aktif: Penambahan parameter spesifikasi dan pengujian kemasan primer Zat Aktif.	1.Perubahan bukan konsekuensi dari komitmen penilaian sebelumnya untuk mengkaji batas spesifikasi. 2.Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan kemasan atau penyimpanan Zat Aktif. 3.Metode pengujian kemasan baru tidak melibatkan teknik nonstandar baru atau teknik standar yang	A. Dokumen mutu 1.Informasi tentang kemasan primer yang diajukan, termasuk metode pengujian kemasan sebagaimana yang dipersyaratkan dalam bagian mutu S6 spesifikasi dan pengujian kemasan. 2.Rincian metode pengujian kemasan dan data validasi metode pengujian kemasan yang baru (jika relevan).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		digunakan secara baru.	
7.	Perubahan parameter spesifikasi dan/atau kriteria penerimaan kemasan Zat Aktif: Penghilangan parameter spesifikasi yang tidak signifikan dari kemasan primer Zat Aktif.	1.Perubahan bukan konsekuensi dari komitmen penilaian sebelumnya untuk mengkaji batas spesifikasi. 2.Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan kemasan atau penyimpanan Zat Aktif. 3.Perubahan tidak terkait dengan revisi strategi kontrol dengan tujuan meminimalisir parameter pengujian (kritis atau nonkritis).	A. Dokumen mutu 1.Kemasan primer yang diajukan, termasuk metode pengujian kemasan sebagaimana yang dipersyaratkan dalam bagian mutu S6 spesifikasi dan pengujian kemasan.
B4. Stabilitas			
1.	Perubahan kondisi penyimpanan Zat Aktif.	1.Hasil uji stabilitas masih memenuhi persyaratan spesifikasi yang disetujui sebelumnya. 2.Perubahan bukan karena kegagalan dalam pemenuhan spesifikasi akibat kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif atau	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Zat Aktif. 2.Laporan stabilitas Zat Aktif.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		masalah stabilitas. 3.Tidak ada perubahan periode uji ulang Zat Aktif.	
2.	Pengurangan batas kedaluwarsa Zat Aktif.	1.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Zat Aktif tidak berubah. 2.Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Zat Aktif. 2.Laporan stabilitas Zat Aktif.
C. Perubahan terkait mutu Obat			
C1. Pengembangan Produk			
1.	Perubahan atau penambahan produsen pelarut untuk sediaan kombinasi (pelarut sudah memiliki Izin Edar di Indonesia).	1.Klim Informasi Produk tidak berubah. 2.Pelarut sudah memiliki Izin Edar di Indonesia. 3.Pelarut kompatibel dengan Obat. 4.Perubahan tidak menyebabkan perubahan pada informasi Obat. 5.Hanya berlaku untuk sediaan yang sudah disetujui dengan pelarut.	A. Dokumen administrasi 1.Surat persetujuan dari produsen pelarut. 2.Sertifikat Izin Edar pelarut. B. Penandaan 1.Desain kemasan dan informasi produk serta foto kemasan primer dan sekunder yang telah mengimplementasikan perubahan (termasuk Informasi Produk) dari semua sisi. C. Dokumen mutu 1.Stabilitas setelah rekonstitusi (untuk sediaan multidosis) dari minimal dua <i>batch</i> skala pilot. Catatan : <i>shelf life batch</i> pelarut yang akan dikemas dengan obat minimal sama dengan <i>shelf life</i> obat.
2.	Peningkatan, penambahan, penghilangan atau penggantian zat	1.Tidak ada perubahan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat	A. Dokumen mutu 1.Pemerian dan Formula. 2.Formula <i>batch</i> . 3.Proses pembuatan dan kontrol proses.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	warna dan/atau pengaroma.	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 <i>batch</i> skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	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 <i>batch</i> Obat dari dua <i>batch</i> Obat skala produksi dari Obat dengan Formula lama dan baru. 10. Sertifikat bebas BSE/TSE (jika bersumber dari hewan). 11. Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
3.	Pengurangan atau penghilangan satu atau lebih komponen dari zat warna dan/atau zat pengaroma.	1.Tidak ada perubahan spesifikasi Obat kecuali warna dan/atau pengaroma. 2.Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua <i>batch</i> skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1.Pemerian dan Formula. 2.Formula <i>batch</i> . 3.Prosedur pembuatan Obat. 4.Spesifikasi Obat. 5.Data analisis <i>batch</i> Obat dari dua <i>batch</i> Obat skala produksi. 6.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS).
4.	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.	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.	A. Dokumen Penandaan 1.Informasi Produk. B. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Obat. 2.Sertifikat analisis tinta/bahan <i>printing</i> . 3.Data analisis <i>batch</i> Obat dari dua <i>batch</i> Obat skala produksi.
5.	Perubahan warna cangkang kapsul.	1.Tidak ada perubahan spesifikasi cangkang kapsul kecuali warna. 2.Tidak ada perubahan spesifikasi	A. Penandaan 1.Informasi Produk (terkait perubahan pemerian dan daftar eksipien). B. Dokumen mutu 1.Pemerian dan Formula. 2.Spesifikasi Obat. 3.Sertifikat bebas BSE/TSE.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		(pelulusan dan shelf life) 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 <i>batch</i> skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	4.Informasi sumber gelatin sebagai bahan baku cangkang kapsul. 5.Spesifikasi cangkang kapsul. 6.Sertifikat analisis cangkang kapsul. 7.Hasil analisis <i>batch</i> dari Obat dengan cangkang kapsul lama dan baru. 8.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). 9.Bukti tidak terdapat interaksi antara Obat dengan perubahan warna cangkang kapsul yang diajukan. 10. Sandingan informasi kualitatif dan kuantitatif warna cangkang kapsul yang disetujui dan diusulkan.
C2. Proses Pembuatan			
1.	Perubahan parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Obat: Penambahan parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Obat.	1.Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. 2.Spesifikasi Obat tidak berubah. 3.Telah dilakukan validasi metode pengujian.	A. Dokumen mutu 1.Prosedur pembuatan. 2.Rincian metode analisis dan data validasi metode analisis baru. 3.Data analisis <i>batch</i> dari tiga <i>batch</i> Obat untuk semua uji dalam spesifikasi yang baru.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
2.	Perubahan parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Obat: Pengetatan kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Obat.	1. Perubahan bukan merupakan hasil komitmen dari pengkajian sebelumnya dalam mengkaji batas spesifikasi. 2. Tidak terdapat perubahan profil cemaran Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 3. Perubahan bukan karena kegagalan dalam pemenuhan spesifikasi akibat kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif 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.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi <i>in-process</i> selama pembuatan Obat yang baru. 2. Sandingan spesifikasi <i>in-process</i> selama pembuatan Obat yang baru dan lama.
3.	Perubahan parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Obat:	1. Tidak terdapat perubahan pada profil cemaran Produk Jadi diluar batas yang disetujui.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi/penilaian risiko menunjukkan bahwa hal tersebut tidak signifikan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	Penghilangan parameter pengujian pada <i>in-process control</i> pembuatan Obat.	2.Perubahan bukan karena kegagalan dalam pemenuhan spesifikasi akibat kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas. 3.Uji tidak terkait hal kritis (seperti: kadar, volume, cemaran, karakteristik fisika kritis lain atau kemurnian mikrobial).	
4.	Perubahan parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Obat: Perubahan/penggantian parameter pengujian atau kriteria penerimaan pada <i>in-process control</i> pembuatan Obat.	1.Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas. 2.Metode uji baru tidak melibatkan teknik nonstandar baru atau teknik standar yang digunakan secara baru.	A. Dokumen mutu 1.Prosedur pembuatan. 2.Rincian metode analisis dan data validasi metode analisis baru. 3.Data analisis <i>batch</i> dari tiga <i>batch</i> Obat untuk semua uji dalam spesifikasi yang baru. 4.Jika metode analisis terdapat di Farmakope, metode analisis <i>in-house</i> dapat dipertimbangkan untuk digunakan dengan menunjukkan hasil studi kesetaraan antara metode analisis <i>in-house</i> dan Farmakope sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
5.	Perubahan tempat pengujian <i>in-process control</i> .	1.Tidak terdapat perubahan spesifikasi Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 2.Tidak terdapat perubahan	A. Dokumen administratif 1.Sertifikat CPOB. B. Dokumen mutu 1.Data analisis <i>batch</i> dari tiga <i>batch</i> Obat. 2.Laporan transfer metode analisis.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		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.	
6.	Perubahan minor pada pembuatan Obat.	1.Tidak termasuk sediaan steril. 2.Prinsip pembuatan secara keseluruhan tetap sama. 3.Proses baru menghasilkan produk yang sama dari aspek kualitas (sudah divalidasi), keamanan, dan khasiat. 4.Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari	A. Dokumen mutu 1.Prosedur pembuatan Obat. 2.Data analisis <i>batch</i> Obat. 3.Untuk bentuk sediaan padat, data profil disolusi terbanding dari satu <i>batch</i> produksi representatif dan data perbandingan dari tiga <i>batch</i> produksi terakhir dari proses pembuatan Obat sebelumnya. 4.Data stabilitas Obat sesuai ASEAN <i>Guideline on Stability Study of Drug Product</i> serta segera melaporkan jika terdapat hasil pengujian di luar spesifikasi Obat (OOS). 5.Justificasi tidak melakukan uji BE.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		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 <i>batch</i> skala pilot atau skala produksi. 8.Lokasi produksi tidak berubah. 9.Profil disolusi tidak berubah.	
C3. Spesifikasi dan Metode Analisis Eksipien			
1.	Perubahan atau penambahan produsen eksipien.	1.Spesifikasi eksipien tidak berubah. 2.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 3.Bahan baku yang digunakan memenuhi kriteria <i>pharmaceutical grade</i> sesuai Farmakope atau standar mutu bahan Obat. 4.Hanya berlaku untuk eksipien dengan tingkat risiko sedang hingga tingkat	A. Dokumen administratif 1.Sertifikat halal untuk bahan bersumber hewan. B. Dokumen mutu 1.Sertifikat analisa dan hasil pengujian eksipien. 2.Sertifikat bebas <i>Transmissible Spongiform Encephalopathy</i> (TSE)/ <i>Bovine Spongiform Encephalopathy</i> (BSE) untuk bahan bersumber hewan. 3.Hasil kajian penetapan tingkat risiko eksipien. 4.Untuk produk yang termasuk dalam kriteria wajib melakukan uji bioekivalensi, diperlukan uji ekivalensi <i>in vitro</i> (uji disolusi terbanding) antara minimal satu <i>batch</i> skala

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		risiko rendah sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.	pilot antara Obat dengan produsen zat tambahan yang diajukan dengan yang disetujui, jika jenis eksipien yang berubah memiliki fungsi yang dapat mempengaruhi profil disolusi Obat.
2.	Pengetatan batas spesifikasi eksipien.	1. Perubahan bukan konsekuensi dari komitmen penilaian sebelumnya untuk mengkaji batas spesifikasi. 2. Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas. 3. Perubahan masih dalam batas standar yang disetujui saat ini. 4. Prosedur pengujian tidak berubah. 5. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi eksipien yang baru. 2. Sertifikat analisis eksipien dengan spesifikasi yang baru. 3. Hasil pengujian eksipien.
3.	Perubahan prosedur analisis eksipien sesuai dengan monografi Farmakope atau yang relevan.	1. Spesifikasi eksipien tidak berubah (misalnya, ukuran partikel, bentuk polimorfisme).	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi eksipien. 2. Prosedur analisis eksipien. 3. Sertifikat analisis eksipien. 4. Laporan verifikasi metode analisis eksipien. 5. Referensi Farmakope atau dokumen penunjang terkait.
4.	Penambahan parameter uji pada spesifikasi eksipien.	1. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian eksipien.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		pembuatan Obat. 2.Perubahan tidak terkait dengan <i>genotoxic impurity</i>.	2.Data analisis <i>batch</i> dari Eksipien dengan spesifikasi lama dan yang saat ini diajukan. 3.Laporan validasi eksipien (jika tidak terdapat dalam Farmakope).
5.	Perubahan spesifikasi Eksipien untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	1.Tidak ada perubahan pada spesifikasi selain untuk memenuhi persyaratan Farmakope (misalnya tidak ada perubahan pada distribusi ukuran partikel). 2.Telah melakukan verifikasi metode pengujian terbaru dengan hasil memenuhi syarat spesifikasi. 3.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi dan metode pengujian eksipien. 2.Sertifikat analisis eksipien. 3.Hasil pengujian eksipien. 4.Spesifikasi Obat. 5.Referensi Farmakope terkait.
6.	Perubahan sumber eksipien atau reagen yang berisiko BSE/TSE.	1.Spesifikasi pelulusan eksipien dan Obat serta spesifikasi <i>shelf life</i> tidak berubah. 2.Bahan baku yang digunakan memenuhi kriteria <i>pharmaceutical grade</i> sesuai Farmakope atau standar mutu Bahan Obat.	A. Dokumen mutu 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.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
7.	Perubahan sintesis eksipien (non-Farmakope).	1.Tidak termasuk zat <i>adjuvant</i> . 2.Rute sintesis dan spesifikasi Eksipien identik dan tidak ada perubahan profil <i>impurity</i> secara kualitatif dan kuantitatif.	A. Dokumen mutu 1.Perbandingan data analisis <i>batch</i> eksipien minimal dua <i>batch</i> skala pilot yang diproduksi menurut proses pembuatan eksipien lama dan baru. 2.Perbandingan data profil disolusi Obat minimal dua <i>batch</i> skala pilot. 3.Perbandingan data spesifikasi eksipien.
C4. Spesifikasi dan Metode Pengujian Obat			
1.	Perubahan spesifikasi Obat: Penghilangan parameter uji pada spesifikasi Obat.	1.Parameter pengujian Obat yang dihilangkan adalah metode alternatif dan ekuivalen dengan metode analisis Obat yang telah disetujui.	A. Dokumen mutu 1.Sandingan spesifikasi Obat antara yang disetujui dan yang diajukan.
2.	Perubahan spesifikasi Obat: Penambahan parameter uji pada spesifikasi Obat yang tidak berdampak signifikan terhadap mutu Obat.	1.Perubahan bukan merupakan hasil komitmen dari pengkajian sebelumnya dalam mengkaji batas spesifikasi. 2.Perubahan bukan merupakan hasil yang tidak diinginkan selama proses pembuatan. 3.Spesifikasi Obat selain parameter pengujian yang ditambahkan tidak berubah. 4.Metode analisis yang baru tidak	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Obat. 2.Prosedur analisis Obat. 3.Hasil analisis <i>batch</i> Obat (dua <i>batch</i>). 4.Laporan validasi prosedur analisis Obat. 5.Perbandingan data profil disolusi Obat minimal dua <i>batch</i> skala pilot (jika dipersyaratkan sesuai parameter uji yang ditambahkan).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		menggunakan teknik nonstandar yang baru atau teknik standar yang digunakan dengan metode yang baru. 5. Perubahan tidak mempengaruhi <i>impurity</i> (termasuk genotoksik) atau disolusi.	
3.	Perubahan prosedur analisis Obat sesuai dengan monografi Farmakope.	1. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i> /fisikokimia.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Obat. 2. Data analisis <i>batch</i> Obat dengan prosedur analisis lama dan yang saat ini diajukan. 3. Hasil validasi/verifikasi metode analisis. 4. Referensi Farmakope terkait.
4.	Perubahan spesifikasi Obat: Penghilangan parameter spesifikasi Obat (non-Farmakope) yang tidak berdampak signifikan terhadap mutu Obat.	1. Perubahan bukan merupakan hasil komitmen dari pengkajian sebelumnya dalam mengkaji batas spesifikasi Obat. 2. Perubahan bukan merupakan hasil yang tidak diinginkan selama proses pembuatan Obat.	A. Dokumen mutu 1. Dokumen mutu Obat terkait perubahan yang diajukan. 2. Justifikasi bahwa parameter tersebut tidak signifikan memengaruhi mutu Obat / tidak berlaku (<i>obsolete</i>).
5.	Perubahan spesifikasi Obat: Pengetatan batas spesifikasi pelulusan Obat.	1. Perubahan masih dalam kisaran batas spesifikasi yang disetujui.	A. Dokumen mutu 1. Sandingan spesifikasi pelulusan Obat yang baru dan lama.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		2. Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor.	2. Sertifikat analisis Obat yang baru.
6.	Perubahan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	1. Perubahan bukan akibat dari penilaian sebelumnya. 2. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. 3. Prosedur pengujian tidak berubah, atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor. 4. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i> /sifat fisikokimia atau disolusi.	A. Dokumen mutu 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 <i>batch</i> Obat untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru pada awal dan akhir <i>shelf life</i> produk obat jadi 4. Laporan stabilitas obat. 5. Referensi Farmakope terkait.
C5. Spesifikasi dan Metode Pengujian Kemasan			
1.	Penggantian atau penambahan tempat pengemasan sekunder Obat.	1. Hasil inspeksi dua tahun terakhir memuaskan.	A. Dokumen administratif 1. Izin Pelaku Usaha dan Sertifikat CPOB tempat pengemasan sekunder. B. Penandaan 1. Foto kemasan sekunder dari semua sisi dan contoh Informasi Produk siap edar. 2. Desain kemasan dan informasi produk sesuai dengan perubahan yang telah dilakukan.
2.	Penetapan batas spesifikasi	1. Perubahan bukan akibat	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi kemasan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	kemasan primer Obat.	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.	2.Sertifikat analisis kemasan.
3.	Penambahan atau penggantian alat takar yang bukan merupakan bagian dari kemasan primer (tidak termasuk <i>spacer device</i> untuk <i>metered dose inhaler</i>).	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.Alat kesehatan tersebut tidak digunakan sebagai pelarut pada produk Obat.	A. Penandaan 1.Foto alat takar, kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar yang mencantumkan Label baru termasuk Informasi Produk. B. Dokumen mutu 1.Spesifikasi dan metode pengujian alat takar. 2.Data hasil kalibrasi alat takar.
4.	Penghilangan parameter uji pada spesifikasi kemasan primer obat.	1.Perubahan bukan merupakan hasil komitmen dari pengkajian sebelumnya dalam mengkaji batas spesifikasi. 2.Perubahan bukan merupakan hasil yang	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi dan metode pengujian kemasan primer. 2.Justificasi bahwa parameter tersebut tidak signifikan memengaruhi mutu obat/tidak berlaku (<i>obsolete</i>).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		tidak diinginkan selama proses pembuatan.	
5.	Perubahan minor pada prosedur analisis kemasan primer Obat.	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).	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi dan prosedur analisis bahan kemasan.
6.	Perubahan prosedur pengujian bahan kemasan primer Obat, termasuk penggantian atau penambahan prosedur pengujian.	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.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan.
7.	Perubahan atau penambahan	1.Spesifikasi bahan	A. Penandaan

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	produsen komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat, tidak termasuk produsen <i>spacer devices</i> untuk <i>metered dose inhaler</i> .	kemasan atau alat kesehatan tidak berubah. 2. Komposisi bahan kemasan kualitatif dan/atau kuantitatif, serta spesifikasi desain tidak berubah. 3. Metode dan kondisi sterilisasi tidak berubah. 4. Perbandingan spesifikasi antara yang sudah disetujui dan yang diajukan.	1. Surat keterangan penggantian atau penambahan produsen. B. Dokumen mutu 1. Izin Edar alat kesehatan. 2. Spesifikasi bahan kemasan. 3. Sertifikat analisis alat kesehatan.
8.	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. Penandaan 1. Surat keterangan pengurangan produsen.
9.	Penambahan parameter pengujian kemasan primer Obat.	1. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. 2. Perubahan bukan karena kegagalan dalam pemenuhan spesifikasi akibat kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Hasil pengujian kemasan primer memenuhi syarat.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		Obat atau masalah stabilitas.	
10.	Perubahan bahan kemasan sekunder.	1.Label tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1.Spesifikasi dan prosedur analisis bahan kemasan sekunder.
C6. Stabilitas			
1.	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. Penandaan 1.Foto kemasan primer dan sekunder yang telah mengimplementasikan perubahan (termasuk Informasi Produk) dari semua sisi. 2.Desain kemasan dan informasi produk.
2.	Pengurangan batas kedaluwarsa Obat: Kemasan belum dibuka.	1.Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas. 2.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 3.Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui dan memenuhi syarat spesifikasi.	A. Penandaan 1.Foto dan contoh Informasi Produk siap edar. B. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Obat. 2.Laporan stabilitas Obat.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
3.	Pengurangan batas kedaluwarsa Obat: Setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi.	1.Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak terduga selama proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas. 2.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 3.Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui dan memenuhi syarat spesifikasi.	A. Penandaan 1.Foto dan contoh Informasi Produk siap edar. B. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Obat. 2.Laporan stabilitas Obat setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi. 3.Justificasi penjelasan pengurangan <i>shelf life</i> .

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN XIII
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR ... TAHUN ...
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

KELENGKAPAN DOKUMEN REGISTRASI ULANG

1. Surat pengantar.
2. Pernyataan Pelaku Usaha Registrasi.
3. Izin Edar dan semua surat Persetujuan Registrasi Variasi yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan beserta lampirannya.
4. Sertifikat halal bahan Obat dan/atau Obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
5. Obat Produksi Dalam Negeri
 - 5.1. Izin usaha Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi.
 - 5.2. Sertifikat CPOB produsen Obat yang masih berlaku sesuai dengan bentuk sediaan dan aktivitas pembuatan Obat yang diajukan.
 - 5.3. Surat hasil penilaian pemenuhan persyaratan CPOB terhadap fasilitas pembuatan Obat Impor sesuai produk yang didaftarkan dan masih berlaku untuk Obat yang **sebagian tahapan** pembuatan Obat dilakukan di fasilitas produksi di luar wilayah Indonesia.
 - 5.4. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif atau dokumen lain yang setara.
 - 5.5. Sertifikat Cara Pembuatan yang Baik untuk Eksipien dari produsen Eksipien atau dokumen lain yang setara sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - 5.6. Surat perjanjian kontrak (khusus Obat produksi berdasarkan kontrak) yang masih berlaku.
 - 5.7. Surat Keterangan dari pemberi Lisensi yang menyatakan bahwa masih ada kerja sama antara pemberi Lisensi dan penerima Lisensi (Khusus Obat produksi berdasarkan Lisensi).
 - 5.8. Dokumen mutu terkini sebagai berikut:
 - 5.8.1. Sertifikat analisis Zat Aktif.
 - 5.8.2. Catatan *batch* Obat produksi terakhir disertai dengan sertifikat analisis Obat (paling lama dua tahun terakhir).
 - 5.8.3. Laporan hasil uji bioekivalensi (BE) atau uji disolusi terbanding (UDT) untuk Zat Aktif yang dipersyaratkan uji BE/UDT atau uji bioavailabilitas dibandingkan dengan data literatur originator jika produk komparator sudah tidak tersedia.
 - 5.8.4. Surat keterangan dari produsen bahan baku mengenai sumber bahan baku dari hewan atau dari tumbuhan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan. Jika bersumber dari hewan, disertai dengan:
 - 5.8.4.1. informasi hewan yang tercantum pada sertifikat analisa bahan baku (untuk Produk Biologi); dan
 - 5.8.4.2. surat keterangan bebas BSE/TSE dari produsen.
 - 5.8.5. Surat pernyataan bermeterai dari produsen Obat bahwa dalam proses pembuatan menggunakan atau tidak menggunakan bahan tertentu yang berasal dari babi atau bahan tertentu yang diharamkan (jika perlu).

- 5.8.6. Jika proses pembuatan Obat bersinggungan dengan babi atau proses pembuatan Obat belum halal, disertai surat justifikasi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- 5.8.7. Pemenuhan komitmen dari Registrasi sebelumnya.
- 5.9. Dokumen Informasi Produk dan Label, dilengkapi dengan foto Obat beserta kemasan yang beredar (*soft copy*).

6. Obat Impor

- 6.1. Izin usaha Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi.
- 6.2. Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dan masih berlaku dari produsen Obat dan/atau tempat pelulusan *batch* sesuai dengan bentuk sediaan dan aktivitas pembuatan Obat yang diajukan.
- 6.3. Surat hasil penilaian pemenuhan persyaratan CPOB pada fasilitas pembuatan Obat Impor sesuai dengan produk yang didaftarkan dan masih berlaku sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
- 6.4. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif atau dokumen lain yang setara.
- 6.5. Bukti pemasukan paling lama dua tahun terakhir.
- 6.6. Justifikasi impor.
- 6.7. *Certificate of Pharmaceutical Product* (CPP) atau dokumen lain yang setara dari negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan *batch*, kecuali Obat Baru yang belum beredar atau sedang dalam proses Registrasi di negara produsen.
Contoh dokumen lain: persetujuan dari badan otoritas negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan *batch*.
- 6.8. Dokumen mutu terkini sebagai berikut:
 - 6.8.1. Sertifikat analisis Zat Aktif dan Obat.
 - 6.8.2. Laporan hasil uji bioekivalensi (BE) atau uji disolusi terbanding (UDT) untuk Zat Aktif yang dipersyaratkan uji BE/UDT atau uji bioavailabilitas dibandingkan dengan data literatur originator jika produk komparator sudah tidak tersedia.
 - 6.8.3. Surat keterangan dari produsen bahan baku mengenai sumber bahan baku dari hewan atau dari tumbuhan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan. Jika bersumber dari hewan, disertai dengan:
 - 6.8.3.1. informasi hewan yang tercantum pada sertifikat analisa bahan baku (untuk Produk Biologi); dan
 - 6.8.3.2. surat keterangan bebas BSE/TSE dari produsen.
 - 6.8.4. Surat pernyataan dari produsen Obat bahwa dalam proses pembuatan menggunakan atau tidak menggunakan bahan tertentu yang berasal dari babi atau bahan tertentu yang diharamkan (jika perlu).
 - 6.8.5. Jika proses pembuatan Obat bersinggungan dengan babi atau proses pembuatan Obat belum halal, disertai surat justifikasi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - 6.8.6. Pemenuhan komitmen dari Registrasi sebelumnya.
- 6.9. Dokumen Informasi Produk dan Label, dilengkapi dengan foto Obat beserta kemasan yang beredar (*soft copy*).
- 6.10. Surat penunjukkan terakhir dari Industri Farmasi atau pemilik produk di luar negeri (dikecualikan untuk Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi yang merupakan afiliasi dari perusahaan induk).

- 6.11. Surat pernyataan komitmen pelaksanaan alih teknologi, termasuk peta jalan pelaksanaan alih teknologi, dan laporan progres pelaksanaan alih teknologi, kecuali Obat penemuan baru.
7. Obat dengan persetujuan Izin Edar dengan persyaratan (*Conditional Approval*)
 - 7.1. Izin usaha Pelaku Usaha yang mengajukan Registrasi.
 - 7.2. Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dan masih berlaku dari produsen Obat dan/atau tempat pelulusan *batch* sesuai dengan bentuk sediaan dan aktivitas pembuatan Obat yang diajukan.
 - 7.3. Surat hasil penilaian pemenuhan persyaratan CPOB pada fasilitas pembuatan Obat Impor yang masih berlaku untuk Obat yang **sebagian tahapan** pembuatan Obat dilakukan di fasilitas produksi di luar wilayah Indonesia dan selanjutnya dikemas primer di Indonesia.
 - 7.4. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif atau dokumen lain yang setara.
 - 7.5. Sertifikat Cara Pembuatan yang Baik untuk Eksipien dari produsen Eksipien atau dokumen lain yang setara sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - 7.6. Surat perjanjian kontrak (khusus Obat produksi berdasarkan kontrak) yang masih berlaku.
 - 7.7. Surat Keterangan dari pemberi Lisensi yang menyatakan bahwa masih ada kerja sama antara pemberi Lisensi dan penerima Lisensi (Khusus Obat produksi berdasarkan Lisensi).
 - 7.8. Justifikasi belum memenuhi ketentuan dalam persetujuan Izin Edar dengan persyaratan (*Conditional Approval*), termasuk peta jalan pemenuhan persyaratan.
 - 7.9. Dokumen Informasi Produk dan Label, dilengkapi dengan foto Obat beserta kemasan yang beredar (*soft copy*).
 - 7.10. Khusus untuk Obat Impor:
 - 7.10.1. Surat hasil penilaian pemenuhan persyaratan CPOB pada fasilitas pembuatan Obat Impor yang masih berlaku.
 - 7.10.2. Bukti pemasukan paling lama dua tahun terakhir.
 - 7.10.3. Justifikasi impor (untuk Obat Impor) dapat berupa dokumen pertimbangan dari menteri yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang kesehatan.
 - 7.10.4. *Certificate of Pharmaceutical Product* (CPP) atau dokumen lain yang setara dari negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan *batch*, kecuali Obat Baru yang belum beredar atau sedang dalam proses Registrasi di negara produsen.
Contoh dokumen lain: persetujuan dari badan otoritas negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan *batch*.
8. Untuk Registrasi Ulang yang disertai dengan perubahan, kelengkapan dokumen mutu lainnya sesuai dengan jenis perubahan yang diajukan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN XIV
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

TATA CARA PENILAIAN KEMBALI

1. Kepala Badan memberitahukan secara tertulis kepada Pelaku Usaha tentang Obat yang perlu dilakukan penilaian kembali.
2. Pelaku Usaha yang Obatnya dinilai kembali diberikan kesempatan untuk menyerahkan data dan/atau informasi yang terkini dan autentik guna menunjang Izin Edar Obat yang dinilai kembali.
3. Data sebagaimana dimaksud pada angka 2 harus diserahkan paling lambat 12 (dua belas) bulan terhitung sejak surat pemberitahuan dikeluarkan.
4. Dalam hal, Pelaku Usaha tidak dapat menyerahkan data dan/atau informasi dalam batas waktu sebagaimana dimaksud pada angka 3, data dan/atau informasi yang diserahkan Pelaku Usaha tidak akan dipertimbangkan dan Izin Edar akan dicabut.
5. Terhadap data yang diserahkan oleh Pelaku Usaha, akan dilakukan penilaian kembali berdasarkan kriteria khasiat, keamanan, dan mutu yang telah ditetapkan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

TARUNA IKRAR