



BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA

No.634, 2011

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN/
Obat. Registrasi. Tata Laksana.

PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011

TENTANG

KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa untuk melindungi masyarakat dari peredaran obat yang tidak memenuhi persyaratan khasiat, keamanan, dan mutu perlu dilakukan registrasi obat sebelum diedarkan;
- b. bahwa ketentuan kriteria dan tata laksana registrasi obat sebagaimana telah diatur dalam Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.1950 Tahun 2003 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sudah tidak sesuai lagi dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, dan untuk melaksanakan ketentuan Pasal 14 ayat (2) Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat yang diperbaiki dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1120/Menkes/PER/XII/2008 tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/MENKES/PER/XI/

2008 Tentang Registrasi Obat dan Pasal 36 ayat (4) Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika perlu menetapkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat;

- Mengingat
1. Ordonansi Obat Keras (Staatsblad Nomor 419 Tahun 1949);
 2. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3671);
 3. Undang-Undang Nomor 8 Tahun 1999 tentang Perlindungan Konsumen (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1999 Nomor 42, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3821);
 4. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);
 5. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
 6. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);
 7. Keputusan Presiden Nomor 103 Tahun 2001 tentang Kedudukan, Tugas, Fungsi, Kewenangan, Susunan Organisasi, dan Tata Kerja Lembaga Pemerintah Non Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 64 Tahun 2005;
 8. Keputusan Presiden Nomor 110 Tahun 2001 tentang Unit Organisasi dan Tugas Eselon I Lembaga Pemerintah Non Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Republik Indonesia Nomor 52 Tahun 2005;
 9. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat sebagaimana

telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1120/Menkes/Per/XII/2008;

10. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/Menkes/Per/XII/2010 tentang Industri Farmasi;
11. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02001/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.21.4231 Tahun 2004;
12. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.0027 Tahun 2006 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.09.10.9030 Tahun 2010;
13. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.2522 Tahun 2003 tentang Pedoman Cara Distribusi Obat Yang Baik;

MEMUTUSKAN:

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

BAB I

KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan ini yang dimaksud dengan:

1. Formula adalah susunan kualitatif dan kuantitatif zat aktif dan zat tambahan dalam obat.
2. Formulir adalah formulir registrasi obat.
3. Hari adalah hari kerja.
4. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin dari Menteri Kesehatan untuk melakukan kegiatan pembuatan obat atau bahan obat.
5. Industri Farmasi Dalam Negeri adalah industri farmasi yang berlokasi di wilayah Indonesia yang memiliki izin dari Menteri Kesehatan.
6. Informasi Produk adalah keterangan lengkap mengenai obat yang disetujui oleh Badan POM, meliputi khasiat, keamanan, cara penggunaannya, serta informasi lain yang dianggap perlu yang

dicantumkan pada ringkasan karakteristik produk/brosur dan informasi produk untuk pasien.

7. Informasi Produk untuk Pasien adalah informasi untuk pasien yang disetujui oleh Badan POM terkait khasiat, keamanan, dan cara penggunaan obat serta informasi lain yang dianggap perlu dengan menggunakan bahasa Indonesia yang mudah dimengerti dan dipahami oleh pasien.
8. Izin Edar adalah bentuk persetujuan registrasi obat untuk dapat diedarkan di wilayah Indonesia.
9. Kekuatan Sediaan adalah kadar zat aktif dalam obat.
10. Komposisi adalah susunan kualitatif dan kuantitatif zat aktif dalam obat.
11. Kontrasepsi adalah obat atau alat yang mengandung obat yang tujuan penggunaannya untuk mencegah terjadinya konsepsi.
12. 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.
13. Narkotika adalah zat atau obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman, baik sintesis maupun semi sintesis, yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri, dan dapat menimbulkan ketergantungan, yang dibedakan ke dalam golongan-golongan sebagaimana diatur dalam Undang-Undang tentang Narkotika.
14. Obat adalah obat jadi termasuk produk biologi, yang merupakan bahan atau paduan bahan digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
15. Obat Baru adalah obat dengan zat aktif baru, zat tambahan baru, bentuk sediaan/rute pemberian baru, kekuatan baru, atau kombinasi baru yang belum pernah disetujui di Indonesia.
16. Obat Copy adalah obat yang mengandung zat aktif dengan komposisi, kekuatan, bentuk sediaan, rute pemberian, indikasi dan posologi sama dengan obat yang sudah disetujui.
17. Obat Impor adalah obat yang dibuat oleh industri farmasi luar negeri dalam bentuk produk jadi atau produk ruahan dalam kemasan primer yang akan diedarkan di Indonesia.
18. Obat Kontrak adalah obat yang pembuatannya dilimpahkan kepada industri farmasi lain.

19. Obat Lisensi adalah obat yang dibuat oleh industri farmasi dalam negeri atas dasar lisensi.
20. Obat produksi dalam negeri adalah obat yang dibuat dan/atau dikemas primer oleh industri farmasi di Indonesia.
21. Obat yang Dilindungi Paten adalah obat yang mendapatkan perlindungan paten berdasarkan Undang-Undang Paten yang berlaku di Indonesia.
22. Pemberi Kontrak adalah industri farmasi yang melimpahkan pekerjaan pembuatan obat berdasarkan kontrak.
23. Pemberi Lisensi adalah industri farmasi atau badan riset pemilik formula dan teknologi di dalam atau di luar negeri yang memberikan lisensi obat kepada industri farmasi pendaftar.
24. Pemilik Izin Edar adalah pendaftar yang telah mendapat persetujuan izin edar untuk obat yang didaftarkan.
25. Penandaan adalah informasi yang dicantumkan pada etiket/label kemasan.
26. Pendaftar adalah industri farmasi yang telah mendapat izin industri farmasi sesuai ketentuan perundang-undangan.
27. Penerima Kontrak adalah industri farmasi yang menerima pekerjaan pembuatan obat berdasarkan kontrak.
28. Produk Biologi adalah vaksin, imunoserum, antigen, hormon, enzim, produk darah dan produk hasil fermentasi lainnya (termasuk antibodi monoklonal dan produk yang berasal dari teknologi rekombinan DNA) yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka pencegahan, penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan.
29. Produk Jadi adalah produk yang telah melalui seluruh tahap proses pembuatan.
30. Produk Ruahan adalah bahan yang telah selesai diolah dan tinggal memerlukan kegiatan pengemasan untuk menjadi obat.
31. Psikotropika adalah zat atau obat, baik alamiah maupun sintetis bukan narkotika, yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat yang menyebabkan perubahan khas pada aktifitas mental dan perilaku.
32. Registrasi adalah prosedur pendaftaran dan evaluasi obat untuk mendapat izin edar.
33. Registrasi Baru adalah registrasi obat yang belum mendapat izin edar di Indonesia.
34. Registrasi Ulang adalah registrasi perpanjangan masa berlaku izin edar.

35. Registrasi Variasi adalah registrasi perubahan aspek apapun pada obat yang telah memiliki izin edar di Indonesia, termasuk tetapi tidak terbatas pada perubahan formulasi, metoda, proses pembuatan, spesifikasi untuk obat dan bahan baku, wadah, kemasan dan penandaan.
36. Registrasi Variasi Major (VaMa) adalah registrasi variasi yang berpengaruh bermakna terhadap aspek khasiat, keamanan, dan/atau mutu obat.
37. Registrasi Variasi Minor yang Memerlukan Persetujuan (VaMi-B) adalah registrasi variasi yang tidak termasuk kategori registrasi variasi minor dengan notifikasi maupun variasi major.
38. Registrasi Variasi Minor dengan Notifikasi (VaMi-A) adalah registrasi variasi yang berpengaruh minimal atau tidak berpengaruh sama sekali terhadap aspek khasiat, keamanan, dan/atau mutu obat, serta tidak merubah informasi pada sertifikat izin edar.
39. Ringkasan Karakteristik Produk adalah informasi lengkap yang disetujui oleh Badan POM terkait deskripsi obat, khasiat dan keamanan obat dari data hasil uji klinik, dan informasi lain yang dianggap perlu serta berfungsi sebagai sumber informasi bagi petugas kesehatan dan menjadi acuan dalam penyusunan informasi produk untuk pasien.
40. Sediaan lain yang mengandung obat adalah produk yang mengandung obat dengan teknologi khusus, termasuk tetapi tidak terbatas pada transdermal patch, implant, dan beads.
41. Similar Biotherapeutic Product (SBP) atau Produk Biologi Sejenis (PBS) adalah produk biologi dengan profil khasiat, keamanan, dan mutu yang similar/serupa dengan produk biologi yang telah disetujui.
42. Site Master File atau dokumen induk industri farmasi, selanjutnya disingkat SMF adalah dokumen yang berisi informasi spesifik tentang pemastian mutu, produksi, dan/atau pengawasan mutu dari proses pembuatan obat yang dilaksanakan pada lokasi tersebut dan kegiatan terkait pada bangunan disekitarnya.
43. Stinel (Standar Informasi Elektronik) adalah standar informasi lengkap mengenai obat, khasiat, keamanan, cara penggunaan, serta informasi lain yang harus tercantum pada Informasi Produk.
44. Zat Aktif adalah komponen obat yang mempunyai efek farmakologis.
45. Zat Tambahan adalah kegunaan, kemantapan, keawetan atau sebagai zat warna dan tidak mempunyai efek farmakologis.
46. Kepala Badan adalah Kepala Badan yang bertanggung jawab di bidang Pengawasan Obat dan Makanan.

BAB II KRITERIA OBAT

Pasal 2

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

Pasal 3

Obat yang dapat memiliki izin edar harus memenuhi kriteria berikut:

- a. Khasiat yang meyakinkan dan keamanan yang memadai dibuktikan melalui uji non-klinik dan uji klinik atau bukti-bukti lain sesuai dengan status perkembangan ilmu pengetahuan yang bersangkutan.
- b. Mutu yang memenuhi syarat yang dinilai dari proses produksi sesuai Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), spesifikasi dan metoda analisis terhadap semua bahan yang digunakan serta produk jadi dengan bukti yang sah.
- c. Penandaan dan informasi produk berisi informasi lengkap, obyektif, dan tidak menyesatkan yang dapat menjamin penggunaan obat secara tepat, rasional dan aman.
- d. Sesuai dengan kebutuhan nyata masyarakat.
- e. Khusus untuk psikotropika baru harus memiliki keunggulan dibandingkan dengan obat yang telah disetujui beredar di Indonesia, dan untuk kontrasepsi atau obat lain yang digunakan dalam program nasional dapat dipersyaratkan uji klinik di Indonesia.

Pasal 4

- (1) Kontrasepsi untuk program nasional sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf e berdasarkan penetapan oleh instansi pemerintah yang menyelenggarakan urusan keluarga berencana.
- (2) Obat program nasional lainnya sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf e berdasarkan penetapan oleh instansi pemerintah yang menyelenggarakan urusan kesehatan.

BAB III KATEGORI REGISTRASI OBAT

Pasal 5

- (1) Registrasi obat terdiri atas:
 - a. registrasi baru;

- b. registrasi variasi; dan
 - c. registrasi ulang.
- (2) Registrasi baru sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a terdiri atas:
- a. Kategori 1 : registrasi Obat Baru dan Produk Biologi, termasuk Produk Biologi Sejenis (PBS)/*Similar Biotherapeutic Product* (SBP).
 - b. Kategori 2 : registrasi Obat Copy.
 - c. Kategori 3 : registrasi sediaan lain yang mengandung obat.
- (3) Registrasi variasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b terdiri atas:
- a. Kategori 4 : registrasi variasi major (VaMa).
 - b. Kategori 5 : registrasi variasi minor yang memerlukan persetujuan (VaMi-B).
 - c. Kategori 6 : registrasi variasi minor dengan notifikasi (VaMi-A).
- (4) Registrasi ulang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c, yaitu:
- Kategori 7 : registrasi ulang

BAB IV

PERSYARATAN REGISTRASI

Bagian Pertama

Nama Obat

Pasal 6

- (1) Nama obat yang diregistrasi dapat menggunakan:
- a. nama generik; atau
 - b. nama dagang.
- (2) Nama generik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a sesuai Farmakope Indonesia atau sesuai *International Non-proprietary Names* (INN) yang ditetapkan Badan Kesehatan Dunia (WHO).
- (3) Nama dagang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b berupa nama yang diberikan oleh Pendaftar untuk identitas obatnya.
- (4) Pemberian nama dagang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b berdasarkan kajian mandiri (*self assessment*) dan menjadi tanggung jawab Pendaftar.
- (5) Kajian mandiri (*self assessment*) sebagaimana dimaksud pada ayat (4) paling sedikit harus memperhatikan ketentuan sebagai berikut:

- a. nama dagang harus objektif dan tidak menyesatkan.
 - b. satu nama dagang hanya dapat digunakan oleh satu industri farmasi pemilik izin edar untuk obat dengan zat aktif, indikasi dan golongan yang sama.
 - c. dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada huruf b, nama dagang yang berbeda dapat digunakan untuk obat yang diproduksi atas dasar lisensi atau obat yang didaftarkan berdasarkan bentuk perjanjian lainnya.
 - d. nama dagang tidak boleh menggunakan seluruhnya atau potongan nama generik sesuai Farmakope Indonesia atau sesuai INN dari zat aktif yang tidak dikandung.
 - e. nama dagang tidak boleh sama atau sangat mirip dalam hal bunyi atau penulisan dengan nama dagang obat yang tercantum dalam data nama obat jadi dengan zat aktif yang berbeda.
- (6) Nama dagang obat bebas dan obat bebas terbatas yang mengandung paling sedikit satu zat aktif yang sama dan/atau kelas terapi yang sama dapat menggunakan nama dagang yang sama sebagai nama payung.
- (7) Apabila di kemudian hari ada pihak lain yang lebih berhak atas nama obat yang tercantum dalam izin edar sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan, maka pendaftar bersedia mengganti nama obat.

Bagian Kedua

Registrasi

Pasal 7

- (1) Registrasi obat dilakukan oleh Pendaftar dengan menyerahkan dokumen registrasi.
- (2) Obat yang diregistrasi dapat berupa:
 - a. Obat Produksi Dalam Negeri; atau
 - b. Obat Impor.
- (3) Obat Produksi Dalam Negeri sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a, dapat berupa:
 - a. produksi sendiri;
 - b. produksi berdasarkan lisensi; atau
 - c. produksi berdasarkan kontrak.
- (4) Obat Produksi Dalam Negeri sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dapat diedarkan di dalam negeri dan/atau untuk keperluan ekspor.
- (5) Obat Impor sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b dapat berupa:
 - a. Obat Impor bentuk ruahan; atau
 - b. Obat Impor dalam bentuk produk jadi.

- (6) Obat Impor sebagaimana dimaksud pada ayat (5) dapat diedarkan di dalam negeri dan/atau untuk keperluan ekspor.

Bagian Ketiga

Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri

Pasal 8

- (1) Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri dilakukan oleh Pendaftar yang harus memenuhi persyaratan sebagai berikut:
 - a. memiliki izin industri farmasi; dan
 - b. memiliki sertifikat CPOB yang masih berlaku sesuai dengan jenis dan bentuk sediaan yang diregistrasi.
- (2) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dan b, untuk calon industri farmasi yang sedang melakukan pembangunan atau industri farmasi yang melakukan perluasan fasilitas produksi, persyaratan registrasi dapat berupa hasil inspeksi terhadap pelaksanaan pembangunan.
- (3) Dalam hal registrasi dilakukan berdasarkan ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2), maka nomor izin edar akan diterbitkan setelah calon industri farmasi memenuhi persyaratan sebagaimana dimaksud pada ayat (1).

Bagian Keempat

Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri Berdasarkan Lisensi

Pasal 9

- (1) Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri berdasarkan lisensi dilakukan oleh penerima lisensi sebagai Pendaftar.
- (2) Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) juga harus memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8 ayat (1) dan memiliki dokumen perjanjian lisensi.
- (3) Dokumen perjanjian lisensi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) paling sedikit harus memuat:
 - a. masa berlaku lisensi; dan
 - b. obat yang akan diregistrasi.
- (4) Pemberi lisensi dapat berupa:
 - a. industri farmasi di luar negeri; atau
 - b. badan riset pemilik formula dan teknologi di dalam atau di luar negeri.
- (5) Pemberi lisensi sebagaimana dimaksud pada ayat (4) harus memiliki bukti status sebagai industri farmasi atau badan riset.

- (6) Pemilik izin edar untuk Obat Produksi Dalam Negeri berdasarkan lisensi adalah industri farmasi pendaftar.

Bagian Kelima

Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri Berdasarkan Kontrak

Pasal 10

- (1) Registrasi obat produksi dalam negeri berdasarkan kontrak hanya dapat dilakukan oleh pemberi kontrak sebagai Pendaftar.
- (2) Pendaftar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) juga harus memenuhi ketentuan sebagai berikut:
 - a. memiliki izin industri farmasi;
 - b. memiliki paling sedikit 1 (satu) fasilitas produksi sediaan lain yang telah memenuhi persyaratan CPOB; dan
 - c. memiliki dokumen perjanjian kontrak.

Pasal 11

- (1) Pembuatan obat produksi dalam negeri berdasarkan kontrak dapat berupa:
 - a. seluruh tahapan pembuatan; atau
 - b. sebagian tahapan pembuatan.
- (2) Formula obat produksi dalam negeri berdasarkan kontrak dapat berupa:
 - a. formula dari pemberi kontrak; atau
 - b. formula dari penerima kontrak.
- (3) Industri Farmasi pemberi kontrak dan Industri Farmasi penerima kontrak bertanggung jawab terhadap aspek khasiat, keamanan, dan mutu obat yang dikontrakkan, dengan penanggung jawab utama industri farmasi pemberi kontrak sebagai pemilik izin edar.
- (4) Penerima kontrak tidak dapat mengalihkan pembuatan obat yang dikontrakkan kepada Industri Farmasi pihak ketiga.

Bagian Keenam

Registrasi Obat Impor

Pasal 12

Obat Impor diutamakan untuk:

- a. obat program kesehatan masyarakat;
- b. obat penemuan baru; dan/atau
- c. obat yang dibutuhkan tapi tidak dapat diproduksi di dalam negeri.

Pasal 13

Obat program kesehatan masyarakat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 12 huruf a berdasarkan penetapan oleh program kesehatan.

Pasal 14

- (1) Obat penemuan baru sebagaimana dimaksud dalam Pasal 12 huruf b terdiri atas:
 - a. obat yang masih dalam perlindungan paten; atau
 - b. obat originator.
- (2) Obat originator sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b merupakan:
 - a. obat yang pertama kali diberi izin edar di Indonesia berdasarkan data lengkap khasiat, keamanan, dan mutu; dan
 - b. obat inovasi baru.

Pasal 15

- (1) Obat yang dibutuhkan tapi tidak dapat diproduksi di dalam negeri sebagaimana dimaksud dalam Pasal 12 huruf c dapat 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 sedikit, termasuk tetapi tidak terbatas pada obat untuk penyakit langka (*orphan drug*) di Indonesia; atau
 - d. obat yang diproduksi secara sentralistik di luar negeri oleh industri farmasi multinasional yang memiliki industri farmasi di Indonesia dengan menunjukkan perimbangan kegiatan ekspor dan impor.
- (2) Registrasi Obat Impor sebagaimana dimaksud pada ayat (1), harus dilengkapi dengan justifikasi bahwa obat yang bersangkutan tidak dapat diproduksi di Indonesia.

Pasal 16

- (1) Registrasi Obat Impor hanya dapat dilakukan oleh Pendaftar yang mendapat persetujuan tertulis dari industri farmasi di luar negeri.
- (2) Industri farmasi di luar negeri sebagaimana dimaksud pada ayat (1) wajib memiliki izin industri farmasi dan memenuhi persyaratan CPOB yang dibuktikan dengan:
 - a. sertifikat CPOB yang masih berlaku atau dokumen lain yang setara; dan

- b. data inspeksi terakhir dan perubahan terkait paling lama 2 (dua) tahun yang dikeluarkan oleh otoritas pengawas obat setempat dan/atau otoritas pengawas obat negara lain.
- (3) Selain ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2), Pendaftar harus menyerahkan dokumen SMF terbaru jika:
 - a. industri farmasi di luar negeri belum mempunyai produk dengan jenis dan bentuk sediaan yang sama dengan yang disetujui beredar di Indonesia; atau
 - b. industri farmasi di luar negeri mempunyai produk yang beredar di Indonesia dengan jenis dan bentuk sediaan yang sama, namun terjadi perubahan pada fasilitas produksi.
- (4) Dalam hal Obat Impor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tahapan pembuatannya dilakukan oleh lebih dari 1 (satu) industri farmasi di luar negeri, maka seluruh tahapan pembuatan dimaksud harus memenuhi persyaratan sebagaimana dimaksud pada ayat (2).
- (5) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (3) untuk Registrasi Obat Impor dari fasilitas produksi yang sama dan bentuk sediaan yang sama dengan yang telah disetujui di Indonesia.
- (6) Jika hasil evaluasi dokumen SMF memerlukan pembuktian terhadap pemenuhan persyaratan CPOB, maka akan dilakukan pemeriksaan setempat.

Pasal 17

- (1) Registrasi Obat Impor sebagaimana dimaksud dalam Pasal 15 ayat (1) secara bertahap harus dilakukan alih teknologi untuk dapat diproduksi di dalam negeri.
- (2) Alih teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) termasuk tetapi tidak terbatas pada alih pengetahuan/kemampuan di bidang:
 - a. pengembangan produk;
 - b. teknik dan metode/proses produksi; dan
 - c. pengawasan mutu;
- (3) Alih teknologi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat diberikan kepada perwakilan industri farmasi luar negeri di Indonesia atau industri farmasi lain di Indonesia berdasarkan kesepakatan antara pemilik dan penerima teknologi.

Bagian Ketujuh

Registrasi Obat Narkotika

Pasal 18

- (1) Registrasi obat narkotika hanya dapat dilakukan oleh Pendaftar yang memiliki izin khusus untuk memproduksi Narkotika dari Menteri Kesehatan.

- (2) Registrasi obat narkotika sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan syarat dan tata cara sebagaimana dimaksud dalam kriteria dan tata laksana yang diatur dalam peraturan ini.

Bagian Kedelapan
Registrasi Obat Khusus Ekspor
Pasal 19

- (1) Registrasi obat khusus ekspor dilakukan oleh Pendaftar.
- (2) Registrasi obat khusus ekspor sebagaimana dimaksud pada ayat (1) terdiri atas:
 - a. Obat Produksi Dalam Negeri yang ditujukan khusus ekspor; dan
 - b. Obat Impor khusus ekspor.
- (3) Pendaftar untuk registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a harus memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8 ayat (1).
- (4) Pendaftar untuk registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b harus memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 16 ayat (1).
- (5) Obat khusus ekspor sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilarang diedarkan di wilayah Indonesia.

Bagian Kesembilan
Registrasi Obat Yang Dilindungi Paten
Pasal 20

- (1) Registrasi obat dengan zat berkhasiat yang dilindungi paten di Indonesia hanya dapat dilakukan oleh Pendaftar pemilik hak paten, atau Pendaftar yang ditunjuk oleh pemilik hak paten.
- (2) Hak paten sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dibuktikan dengan sertifikat paten.

Pasal 21

- (1) Registrasi obat dengan zat berkhasiat yang masih dilindungi paten di Indonesia dapat dilakukan oleh Pendaftar yang bukan pemilik hak paten sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat diajukan mulai 2 (dua) tahun sebelum berakhirnya perlindungan paten.
- (3) Registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) harus memenuhi persyaratan sebagai berikut:
 - a. melampirkan informasi tanggal berakhirnya masa perlindungan paten dari instansi yang berwenang.

- b. data ekivalensi dan/atau data lain untuk menjamin kesetaraan khasiat, keamanan, dan mutu.
- (4) Khusus registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2), setelah memenuhi persyaratan khasiat, keamanan, dan mutu akan diberikan surat persetujuan sementara, nomor izin edar akan diserahkan setelah habis masa perlindungan paten.

BAB V

TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

Bagian Pertama

Umum

Pasal 22

- (1) Registrasi obat dilakukan setelah tahap pra-registrasi.
- (2) Permohonan pra-registrasi dan registrasi diajukan oleh Pendaftar secara tertulis kepada Kepala Badan dilampiri dengan dokumen pra-registrasi atau dokumen registrasi.
- (3) Dokumen registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disusun sesuai Format *ASEAN Common Technical Dossier (ACTD)*.
- (4) Permohonan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) diajukan dengan mengisi formulir sesuai contoh pada Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (5) Petunjuk pengisian formulir sebagaimana dimaksud pada ayat (2) tercantum pada Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (6) Terhadap permohonan pra-registrasi dan registrasi dikenai biaya sebagai penerimaan negara bukan pajak sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (7) Permohonan pra-registrasi dan registrasi dapat diajukan secara elektronik.

Paragraf Kesatu

Dokumen Registrasi

Pasal 23

- (1) Dokumen registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 22 ayat (2) terdiri atas:
 - a. Bagian I: Dokumen Administratif, Informasi Produk, dan Penandaan
 - b. Bagian II : Dokumen Mutu
 - c. Bagian III : Dokumen Non-klinik
 - d. Bagian IV : Dokumen Klinik.

- (2) Dokumen pra-registrasi dan registrasi harus menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.
- (3) Dokumen registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sesuai contoh dalam Lampiran III yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (4) Tata cara penyusunan dokumen registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sesuai dengan Lampiran IV yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (5) Dokumen registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) merupakan dokumen rahasia yang dipergunakan hanya untuk keperluan evaluasi oleh yang berwenang.

Pasal 24

- (1) Dokumen administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23 ayat (1) huruf a sesuai contoh dalam Lampiran V yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (2) Dokumen Informasi Produk sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23 ayat (1) huruf a terdiri atas:
 - a. Ringkasan Karakteristik Produk; dan
 - b. Informasi Produk untuk Pasien
- (3) Dokumen penandaan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23 ayat (1) huruf a meliputi etiket, strip/blister, ampul/vial, *catch cover*/amplop, dan bungkus luar.
- (4) Informasi Produk untuk pasien sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b dan dokumen penandaan sebagaimana dimaksud pada ayat (3) harus menggunakan bahasa Indonesia, angka Arab, dan huruf latin.
- (5) Penggunaan bahasa selain bahasa Indonesia dalam informasi produk untuk pasien dan dokumen penandaan sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dapat dilakukan sepanjang tidak ada padanannya dalam bahasa Indonesia.
- (6) Selain menggunakan bahasa Indonesia sebagaimana dimaksud pada ayat (4), Informasi Produk dapat ditambahkan bahasa selain bahasa Indonesia yang sesuai dengan informasi yang disetujui.
- (7) Informasi Produk untuk Pasien sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b, bila ditujukan untuk golongan obat bebas dan obat bebas terbatas harus disertakan pada kemasan terkecil, dapat berupa brosur, *catch cover*/amplop atau blister.
- (8) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (4), ayat (5), dan ayat (6) untuk obat khusus ekspor.

- (9) Informasi minimal yang harus dicantumkan pada dokumen Informasi Produk sebagaimana dimaksud pada ayat (2) sesuai Lampiran VI yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (10) Informasi minimal yang harus dicantumkan pada Penandaan sebagaimana dimaksud pada ayat (3) sesuai Lampiran VII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

Pasal 25

- (1) Dokumen mutu sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23 ayat (1) huruf b sesuai dalam Lampiran VIII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (2) Dokumen non-klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23 ayat (1) huruf c sesuai dalam Lampiran IX yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (3) Dokumen klinik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23 ayat (1) huruf d sesuai dalam Lampiran X yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

Paragraf kedua

Tanggung Jawab Pendaftar

Pasal 26

- (1) Pendaftar bertanggung jawab atas:
 - a. kelengkapan dokumen yang diserahkan;
 - b. kebenaran dan keabsahan informasi yang tercantum dalam dokumen registrasi; dan
 - c. perubahan data dan Informasi Produk yang sedang dalam proses registrasi atau sudah memiliki izin edar.
- (2) Tanggung jawab Pendaftar sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dinyatakan secara tertulis dalam surat pernyataan sesuai contoh dalam Lampiran XI yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (3) Setiap perubahan data dan/atau Informasi Produk sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c harus mendapat persetujuan Kepala Badan.

Bagian Kedua

Proses Obat Pengembangan Baru

Pasal 27

- (1) Obat yang dibuat dan melalui tahapan uji klinik di Indonesia sebelum diregistrasi harus melalui penilaian proses obat pengembangan baru.

- (2) Penilaian proses obat pengembangan baru sebagaimana dimaksud pada ayat (1) akan diatur tersendiri oleh Kepala Badan.

Bagian Ketiga

Pra-registrasi

Pasal 28

- (1) Permohonan pra-registrasi obat dilakukan untuk penapisan registrasi obat, penentuan kategori registrasi, penentuan jalur evaluasi, penentuan biaya evaluasi, dan penentuan dokumen registrasi obat.
- (2) Permohonan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diajukan dengan:
 - a. mengisi formulir sesuai contoh dalam Lampiran I;
 - b. menyerahkan bukti pembayaran biaya pra-registrasi; dan
 - c. melampirkan dokumen sesuai dalam Lampiran XII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

Pasal 29

- (1) Paling lama dalam jangka waktu 40 (empat puluh) hari sejak diterimanya permohonan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 28 ayat (1), Kepala Badan memberikan surat Hasil Pra-Registrasi (HPR) kepada pendaftar.
- (2) HPR berlaku selama 1 (satu) tahun sejak tanggal dikeluarkan.
- (3) HPR sebagaimana dimaksud pada ayat (1) bersifat final dan mengikat.
- (4) Apabila sebelum jangka waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diperlukan penambahan data atas dokumen administratif dan/atau teknis, maka kepada Pendaftar akan diberikan surat permintaan tambahan data.
- (5) Dalam hal Pendaftar diberikan surat permintaan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (4), maka perhitungan jangka waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dihentikan (*clock off*) sampai Pendaftar menyampaikan tambahan data yang diminta.
- (6) Paling lama 20 (dua puluh) hari setelah tanggal surat permintaan tambahan data, Pendaftar harus menyampaikan tambahan data.
- (7) Dalam hal Pendaftar tidak dapat menyampaikan tambahan data dalam jangka waktu 20 (dua puluh) hari sebagaimana dimaksud pada ayat (6), maka permohonan pra-registrasi ditolak dan biaya yang sudah dibayarkan tidak dapat ditarik kembali.

Pasal 30

Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 28 untuk Registrasi Variasi obat kategori 5 dan kategori 6 sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (3) huruf b dan c, dan Registrasi Ulang kategori 7 sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (4).

Bagian Keempat

Jalur Evaluasi

Pasal 31

Jalur evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 28 ayat (1) terdiri atas:

1. Jalur 40 (empat puluh) hari meliputi:
 - a. Registrasi variasi minor yang memerlukan persetujuan;
 - b. Permohonan CPP Registrasi Obat Khusus Ekspor.
2. Jalur 100 (seratus) hari meliputi:
 - a. Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi yang diindikasikan untuk terapi penyakit serius yang mengancam nyawa manusia (*life saving*), dan/atau mudah menular kepada orang lain, dan/atau belum ada atau kurangnya pilihan terapi lain yang aman dan efektif;
 - b. Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi yang berdasarkan justifikasi diindikasikan untuk penyakit serius dan langka (*orphan drug*);
 - c. Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi ditujukan untuk program kesehatan masyarakat;
 - d. Registrasi Baru Obat Baru dan Produk Biologi yang telah melalui proses obat pengembangan baru yang dikembangkan oleh Industri Farmasi atau institusi riset di Indonesia dan seluruh tahapan uji kliniknya dilakukan di Indonesia;
 - e. Registrasi Baru Obat Copy esensial generik yang dilengkapi dengan dokumen penunjang kebutuhan program atau data pendukung sebagai obat esensial;
 - f. Registrasi Baru Obat Copy dengan standar informasi elektronik (Stinel); atau
 - g. Registrasi variasi major indikasi baru/posologi baru untuk obat yang ditujukan sebagaimana dimaksud pada huruf a, b, c, dan d.
 - h. Registrasi variasi major yang tidak termasuk pada huruf g.
3. Jalur 150 (seratus lima puluh) hari meliputi:
 - a. Registrasi Baru Obat Baru, Produk Biologi, dan registrasi variasi major indikasi baru/posologi baru yang telah disetujui di negara yang telah menerapkan sistem evaluasi terharmonisasi dan di negara dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik;
 - b. Registrasi Baru Obat Baru, Produk Biologi, dan registrasi variasi major indikasi baru/ posologi baru yang telah disetujui paling sedikit di 3 (tiga) negara dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik;
 - c. Registrasi Baru Obat Copy tanpa Stinel;

4. Jalur 300 (tiga ratus) hari meliputi registrasi baru Obat Baru, Produk Biologi, Produk Biologi Sejenis, atau registrasi variasi major indikasi baru/posologi baru yang tidak termasuk dalam jalur evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan (3).

Bagian Kelima

Registrasi Baru

Pasal 32

- (1) Permohonan Registrasi Baru diajukan oleh Pendaftar yang telah memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 22 sampai dengan Pasal 26 dan Pasal 28 sampai dengan Pasal 31.
- (2) Permohonan Registrasi Baru sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diajukan dengan mengisi Formulir sebagaimana contoh dalam Lampiran I dan melampirkan dokumen Registrasi Baru.
- (3) Kelengkapan dokumen Registrasi Baru sebagaimana dimaksud pada ayat (2) sesuai Lampiran XIII yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (4) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (3) untuk registrasi Obat Khusus Ekspor sesuai dengan persyaratan dalam Lampiran XIV yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (5) Pendaftar obat khusus ekspor sebagaimana dimaksud dalam Pasal 19 ayat (2) huruf a dapat mulai melakukan kegiatan ekspor sejak tanggal penyerahan dokumen registrasi.

Pasal 33

- (1) Untuk registrasi obat yang termasuk dalam kategori 1, selain kelengkapan dokumen sebagaimana dimaksud dalam Pasal 32 ayat (3), Pendaftar juga harus menyerahkan rencana manajemen risiko.
- (2) Ketentuan lebih lanjut tentang rencana manajemen risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (1) akan ditetapkan kemudian.

Bagian Keenam

Registrasi Variasi

Pasal 34

- (1) Perubahan terhadap obat yang telah mendapat nomor izin edar harus dilaporkan kepada Kepala Badan melalui mekanisme Registrasi Variasi.
- (2) Permohonan Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diajukan dengan mengisi Formulir sebagaimana contoh pada Lampiran I dan melampirkan dokumen Registrasi Variasi terkait perubahan yang diajukan.

- (3) Jenis perubahan, persyaratan dan kelengkapan dokumen Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) sesuai Lampiran XV yang merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

Pasal 35

- (1) Registrasi Variasi kategori 6 sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 ayat (3) huruf c diajukan dengan mengisi Formulir sebagaimana contoh pada Lampiran I dan melampirkan dokumen Registrasi Variasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 34 ayat (3).
- (2) Pendaftar dapat mulai melakukan perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sejak tanggal penyerahan dokumen Registrasi Variasi.
- (3) Apabila perubahan yang diajukan tidak sesuai dengan jenis perubahan yang tercantum dalam Lampiran XV butir 3, maka registrasi akan diproses sesuai kategori Registrasi Variasi yang ditetapkan.

Bagian Ketujuh

Registrasi Ulang

Pasal 36

- (1) Pengajuan permohonan registrasi ulang dilakukan paling cepat 120 (seratus dua puluh) hari sebelum berakhir masa berlaku izin edarnya.
- (2) Permohonan Registrasi Ulang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diajukan dengan mengisi formulir sebagaimana contoh yang tercantum dalam Lampiran I dan melampirkan dokumen Registrasi Ulang.
- (3) Kelengkapan dokumen registrasi ulang sebagaimana dimaksud pada ayat (2) sesuai Lampiran XVI yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (4) Persetujuan atas permohonan Registrasi Ulang sebagaimana dimaksud pada ayat (1) secara otomatis berlaku sejak berakhir masa izin edar.
- (5) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (4) untuk Registrasi Ulang dengan informasi terbaru terkait aspek:
 - a. keamanan obat;
 - b. khasiat obat; dan/atau
 - c. kerasionalan formula obat.

Pasal 37

- (1) Permohonan registrasi ulang yang diajukan bersamaan dengan perubahan tertentu, juga akan diproses sesuai ketentuan registrasi variasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 34.
- (2) Permohonan registrasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus melampirkan dokumen sesuai Lampiran XV.

Bagian Kedelapan

Contoh Obat

Pasal 38

Kepala Badan dapat mewajibkan kepada Pendaftar untuk memberikan contoh obat, bahan obat, dan baku pembanding sesuai kebutuhan.

BAB VI

EVALUASI DAN PEMBERIAN KEPUTUSAN

Bagian Pertama

Evaluasi

Pasal 39

- (1) Terhadap dokumen registrasi yang telah dinyatakan lengkap dilakukan evaluasi sesuai kriteria sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3.
- (2) Evaluasi dilaksanakan sesuai jalur evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 31.
- (3) Perhitungan waktu evaluasi sesuai dengan jalur evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dihitung sejak penyerahan dokumen registrasi lengkap.

Pasal 40

- (1) Untuk melakukan evaluasi dibentuk:
 - a. Komite Nasional (KOMNAS) Penilai Obat yang bertugas membahas, merumuskan, memberikan pertimbangan dan keputusan hasil evaluasi obat melalui forum rapat berkala.
 - b. Panitia Penilai Khasiat-Keamanan yang bertugas melakukan evaluasi terhadap aspek khasiat dan keamanan untuk dibahas dalam rapat berkala KOMNAS.
 - c. Panitia Penilai Mutu yang bertugas melakukan evaluasi terhadap aspek mutu.
 - d. Panitia Penilai Informasi Produk dan Penandaan yang bertugas melakukan evaluasi terhadap aspek Informasi Produk dan Penandaan.
- (2) Kriteria, pembentukan, tugas, dan fungsi KOMNAS Penilai Obat dan Panitia Penilai sebagaimana dimaksud pada ayat (1) ditetapkan tersendiri oleh Kepala Badan.

Pasal 41

- (1) Evaluasi data khasiat dan keamanan dilakukan berdasarkan pembuktian ilmiah dan pedoman penilaian khasiat keamanan oleh Penilai Khasiat-Keamanan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 40 ayat (1) huruf b.

- (2) Berdasarkan hasil evaluasi data khasiat dan keamanan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), KOMNAS Penilai Obat dapat memberikan rekomendasi kepada Kepala Badan.
- (3) Apabila diperlukan klarifikasi dan/atau penjelasan teknis secara rinci dari dokumen yang diserahkan, KOMNAS Penilai Obat dapat merekomendasikan untuk dilakukan dengar pendapat oleh Pendaftar.
- (4) Untuk dengar pendapat sebagaimana dimaksud pada ayat (3), kepada Pendaftar disampaikan surat pemberitahuan secara tertulis.
- (5) Hasil evaluasi khasiat dan keamanan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disampaikan kepada Pendaftar secara tertulis oleh Kepala Badan selambat-lambatnya 30 (tiga puluh) hari.

Pasal 42

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

Pasal 43

Evaluasi Informasi Produk dan Penandaan dilakukan oleh Penilai Informasi Produk dan Penandaan untuk memastikan bahwa informasi yang tercantum pada Informasi Produk dan Penandaan sesuai kriteria sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf c.

Pasal 44

- (1) Dalam hal diperlukan tambahan data, permintaan tambahan data disampaikan kepada Pendaftar secara tertulis.
- (2) Pendaftar harus menyampaikan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (1) paling lama 100 (seratus) hari setelah tanggal permintaan tambahan data.
- (3) Dalam hal diperlukan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (1), maka perhitungan waktu evaluasi dihentikan (*clock-off*).
- (4) Perhitungan waktu evaluasi akan dilanjutkan (*clock-on*) setelah Pendaftar menyerahkan tambahan data secara lengkap.
- (5) Dalam hal Pendaftar tidak dapat memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2), Kepala Badan menerbitkan surat penolakan registrasi.

Bagian Kedua
Pemberian Keputusan
Pasal 45

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

Paragraf Kesatu

Persetujuan

Pasal 46

- (1) Persetujuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 45 ayat (3) diberitahukan kepada Pendaftar secara tertulis berupa:
 - a. persetujuan Izin Edar;
 - b. persetujuan impor dalam bentuk ruahan;
 - c. persetujuan impor Khusus Ekspor;
 - d. persetujuan Khusus Ekspor.
- (2) Persetujuan Registrasi Variasi berupa persetujuan Izin Edar atau surat persetujuan perubahan yang merupakan adendum dari persetujuan Izin Edar yang telah diterbitkan.
- (3) Persetujuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a menggunakan format sesuai Lampiran XVII yang merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

Paragraf Kedua

Penolakan

Pasal 47

- (1) Penolakan registrasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 45 ayat (4) disampaikan secara tertulis oleh Kepala Badan berupa Surat Penolakan.

- (2) Dalam hal permohonan registrasi ditolak, biaya registrasi yang telah dibayarkan tidak dapat ditarik kembali.
- (3) Registrasi yang ditolak sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dapat diajukan kembali dengan mengikuti tata cara sebagaimana dimaksud dalam Bab V tentang Tata Laksana Registrasi Obat.
- (4) Penolakan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) menggunakan format keputusan sesuai Lampiran XVIII yang merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

Bagian Ketiga

Dengar Pendapat

Pasal 48

- (1) Dalam hal adanya keberatan terhadap hasil evaluasi khasiat dan keamanan dari KOMNAS Penilai Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 41 ayat (2), Pendaftar dapat mengajukan permohonan dengar pendapat secara tertulis kepada Kepala Badan.
- (2) Permohonan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diajukan paling lama dalam jangka waktu 20 (dua puluh) hari sejak tanggal surat pemberitahuan hasil evaluasi khasiat dan keamanan.

Bagian Keempat

Peninjauan Kembali

Pasal 49

- (1) Dalam hal adanya keberatan terhadap keputusan registrasi berupa penolakan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 47, Pendaftar dapat mengajukan permohonan peninjauan kembali kepada Kepala Badan secara tertulis.
- (2) Peninjauan kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat diajukan paling lama 6 (enam) bulan setelah tanggal surat penolakan dan hanya dapat dilakukan untuk 1 (satu) kali.
- (3) Permohonan peninjauan kembali harus dilengkapi dengan data baru dan/atau data yang sudah pernah diajukan dengan dilengkapi justifikasi.
- (4) Permohonan peninjauan kembali dapat diajukan dalam bentuk dengar pendapat.
- (5) Pembahasan terhadap permohonan peninjauan kembali dilakukan paling lama 100 (seratus) hari sejak dokumen diterima.

Bagian Kelima
Pengajuan Kembali Registrasi

Pasal 50

- (1) Dalam hal registrasi ditolak, Pendaftar dapat mengajukan permohonan registrasi kembali sesuai ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Bab V tentang Tata Laksana Registrasi Obat.
- (2) Dalam hal registrasi ditolak karena alasan tidak memenuhi kriteria khasiat dan keamanan, selain harus mengikuti ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1), registrasi kembali hanya dapat diajukan dengan data baru dan paling cepat 1 (satu) tahun setelah tanggal surat penolakan.

BAB VII

MASA BERLAKU IZIN EDAR

Pasal 51

- (1) Izin Edar obat berlaku paling lama 5 (lima) tahun selama memenuhi ketentuan yang berlaku.
- (2) Persetujuan impor dalam bentuk ruahan, persetujuan impor khusus ekspor dan persetujuan khusus ekspor berlaku paling lama 5 (lima) tahun selama memenuhi ketentuan yang berlaku.
- (3) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan (2) untuk registrasi obat berdasarkan perjanjian/penunjukkan dengan masa kerjasama kurang dari 5 (lima) tahun, maka masa berlaku Izin edar sesuai dengan masa berlaku kerjasama dalam dokumen perjanjian.
- (4) Obat yang telah habis masa berlaku izin edarnya dapat diperpanjang selama memenuhi kriteria yang diatur dalam peraturan ini melalui mekanisme Registrasi Ulang.
- (5) Obat yang telah habis masa berlaku izin edarnya dan tidak diperpanjang dinyatakan sebagai obat yang tidak memiliki izin edar.

Pasal 52

Dalam hal perjanjian/penunjukkan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 51 ayat (3) dihentikan sebelum masa izin edar berakhir, maka izin edar obat yang bersangkutan dinyatakan dibatalkan.

BAB VIII

PELAKSANAAN IZIN EDAR

Pasal 53

- (1) Pendaftar wajib memproduksi atau mengimpor, dan mengedarkan obat yang telah mendapat izin edar selambat-lambatnya 1 (satu) tahun setelah tanggal persetujuan dikeluarkan.

- (2) Pelaksanaan kewajiban memproduksi atau mengimpor, dan mengedarkan obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus dilaporkan dengan menyerahkan kemasan siap edar kepada Kepala Badan.
- (3) Pelaksanaan impor obat sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilakukan oleh Industri Farmasi Pemilik Izin Edar.
- (4) Industri Farmasi Pemilik Izin Edar sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dapat menunjuk Industri Farmasi lain atau Pedagang Besar Farmasi importir sebagai pelaksana impor obat.
- (5) Kemasan siap edar yang diserahkan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) berupa kemasan primer, kemasan sekunder dan Informasi Produk.
- (6) Penyerahan kemasan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilakukan selambat-lambatnya 1 (satu) bulan sebelum pelaksanaan peredaran obat.

Pasal 54

- (1) Pemilik Izin Edar obat wajib melakukan pemantauan keamanan dan mutu obat selama obat diedarkan dan melaporkan hasilnya kepada Kepala Badan.
- (2) Pemantauan khasiat, keamanan dan mutu obat selama obat diedarkan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) ditetapkan tersendiri.

B A B IX

EVALUASI KEMBALI

Pasal 55

- (1) Terhadap obat yang telah diberikan izin edar dapat dilakukan evaluasi kembali.
- (2) Evaluasi kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan jika berdasarkan hasil pemantauan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 54 ayat (2) terdapat perkembangan baru mengenai khasiat, keamanan, dan mutu obat yang berbeda dari data penunjang pada waktu registrasi.
- (3) Keputusan terhadap hasil evaluasi kembali sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dapat berupa:
 - a. perubahan Penandaan;
 - b. perbaikan komposisi/formula;
 - c. pemberian batasan penggunaan;
 - d. penarikan obat dari peredaran; dan/atau
 - e. pembekuan izin edar/pembatalan izin edar.
- (4) Keputusan sebagaimana dimaksud pada ayat (3) disampaikan secara tertulis kepada pemilik izin edar untuk ditindaklanjuti.

B A B X

SANKSI

Pasal 56

Kepada Pendaftar yang tidak memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 26, Pasal 53, dan/atau Pasal 54 dapat dikenai sanksi administratif berupa:

- a. Peringatan tertulis;
- b. Pembatalan proses registrasi obat;
- c. Pembekuan izin edar obat yang bersangkutan;
- d. Pembatalan izin edar obat yang bersangkutan; atau
- e. Sanksi administratif lain sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 57

- (1) Pemberian sanksi berupa pembatalan proses registrasi obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 56 huruf b, jika informasi dokumen sebagaimana dimaksud dalam Pasal 42 ayat (3) dinyatakan tidak sah.
- (2) Pemberian sanksi berupa pembekuan/pembatalan izin edar sebagaimana dimaksud dalam Pasal 56 huruf c dan huruf d jika terjadi hal berikut:
 - a. tidak melaksanakan kewajiban sebagaimana dimaksud dalam Pasal 53 ayat (1);
 - b. selama 12 (dua belas) bulan berturut-turut tidak diproduksi atau diimpor, dan diedarkan;
 - c. izin industri farmasi pemilik izin edar dicabut; dan/atau
 - d. pemilik izin edar melakukan pelanggaran di bidang produksi dan/atau distribusi obat.
- (3) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b apabila memiliki alasan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (4) Pembekuan izin edar sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disampaikan secara tertulis kepada pemilik izin edar dengan menggunakan format sesuai Lampiran XIX yang merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (5) Pembatalan izin edar sebagaimana dimaksud pada ayat (2) disampaikan secara tertulis kepada pemilik izin edar dengan menggunakan format sesuai Lampiran XX yang merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari Peraturan ini.

BAB XI
KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 58

- (1) Hal-hal yang belum diatur dalam Peraturan ini akan ditetapkan lebih lanjut oleh Kepala Badan.
- (2) Dengan berlakunya peraturan ini, registrasi yang diajukan sebelum diberlakukannya Peraturan ini, tetap akan diproses sesuai dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.1950 Tahun 2003 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat.

BAB XII
KETENTUAN PENUTUP

Pasal 59

Pada saat Peraturan ini berlaku, Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.1950 Tahun 2003 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat dicabut dan dinyatakan tidak berlaku lagi.

Pasal 60

Peraturan ini mulai berlaku sejak tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 10 Oktober 2011
KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 12 Oktober 2011
MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

PATRIALIS AKBAR

LAMPIRAN I
 KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI
 NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011
 TENTANG
 KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

 BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA	BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA FORMULIR REGISTRASI OBAT DAN PRODUK BIOLOGI																								
DOKUMEN RAHASIA																									
Diisi Oleh Badan POM No Pendaftaran <input style="width: 100px;" type="text"/>																									
Tanggal Penerimaan <input style="width: 100px;" type="text"/> Kode Evaluasi <input style="width: 30px;" type="text"/> Sub Kode Evaluasi <input style="width: 30px;" type="text"/> <small>dd / mm / yyyy</small>																									
A. URAIAN OBAT ^{*)}																									
Kategori registrasi <input type="checkbox"/> <input style="width: 150px;" type="text"/>																									
Jenis obat ^{*)} Baru <input type="checkbox"/> Copy <input type="checkbox"/> Produk Biologi <input type="checkbox"/>																									
Jenis Produk ^{*)} Produk Tunggal <input type="checkbox"/> Produk Kombinasi <input type="checkbox"/>																									
Golongan obat ^{*)} Keras <input type="checkbox"/> Bebas <input type="checkbox"/> Bebas terbatas <input type="checkbox"/> Narkotika <input type="checkbox"/> Psikotropika <input type="checkbox"/>																									
Nama Obat <input style="width: 100%;" type="text"/>																									
Bentuk Sediaan <input style="width: 100px;" type="text"/> Kekuatan <input style="width: 50px;" type="text"/> Satuan <input style="width: 50px;" type="text"/>																									
Kelas Terapi <input style="width: 100px;" type="text"/> Kode ATC <input style="width: 50px;" type="text"/>																									
Kemasan (Jenis dan Deskripsi) <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 150px;" type="text"/>																									
Besar Kemasan <input style="width: 100%;" type="text"/>																									
<small>^{*)} : Pilih salah satu</small>																									
Bentuk Sediaan, Kekuatan, Kemasan lain																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Bentuk Sediaan</th> <th style="width: 15%;">Kekuatan</th> <th style="width: 15%;">Jenis Kemasan</th> <th style="width: 15%;">Besar Kemasan</th> <th style="width: 15%;">NIE ^{*)}</th> <th style="width: 15%;">Masa Berlaku NIE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td><input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td><input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>	Bentuk Sediaan	Kekuatan	Jenis Kemasan	Besar Kemasan	NIE ^{*)}	Masa Berlaku NIE	<input style="width: 100%;" type="text"/>																		
Bentuk Sediaan	Kekuatan	Jenis Kemasan	Besar Kemasan	NIE ^{*)}	Masa Berlaku NIE																				
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>																				
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>																				
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>																				
<small>^{*)} NIE : Nomor Izin Edar</small>																									
B. KETERANGAN LENGKAP PENDAFTAR ^{*)}																									
Nama Pendaftar <input style="width: 100%;" type="text"/>																									
Alamat Pendaftar <input style="width: 100%;" type="text"/>																									
Alamat Surat-menyurat <input style="width: 100%;" type="text"/>																									
Nomor telepon & fax <input style="width: 100%;" type="text"/> Email <input style="width: 100%;" type="text"/>																									
C. STATUS PRODUKSI ^{*)}																									
Status Produksi ^{*)} Lokal <input type="checkbox"/> Produksi sendiri <input type="checkbox"/>																									
Produksi dalam negeri berdasarkan kontrak <input type="checkbox"/>																									
Produksi dalam negeri berdasarkan lisensi <input type="checkbox"/>																									
Impor <input type="checkbox"/>																									
Obat ditujukan hanya untuk ekspor ^{*)} Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/>																									

Nama Pemberi lisensi <input style="width:95%;" type="text"/>						
Alamat Pemberi lisensi		Nama jalan dan nomor		Kota	Negara	
<input style="width:95%;" type="text"/>		<input style="width:95%;" type="text"/>		<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	
Produsen						
Nama	Alamat		SMF ^{##)}		CPOB	Fungsi/Peran
<input style="width:95%;" type="text"/>	Nama jalan dan nomor	Kota	Negara	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>
<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>
<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>	<input style="width:95%;" type="text"/>
*) : Pilih salah satu						

D. FORMULA^{#)}

1. Zat Aktif

Satuan Dosis

CAS NO	Nama	Jumlah	Satuan	Sumber hewan/manusia	Produsen	DMF ^{##)}	Negara Produsen
<input style="width:95%;" type="text"/>							
<input style="width:95%;" type="text"/>							
<input style="width:95%;" type="text"/>							
<input style="width:95%;" type="text"/>							

2. Zat Tambahan

CAS NO	Nama	Jumlah	Satuan	Sumber hewan/manusia	Fungsi	Produsen	Negara Produsen
<input style="width:95%;" type="text"/>							
<input style="width:95%;" type="text"/>							
<input style="width:95%;" type="text"/>							
<input style="width:95%;" type="text"/>							

3. Pelarut

CAS NO	Nama	Jumlah	Satuan	Sumber hewan/manusia	Produsen	Negara Produsen
<input style="width:95%;" type="text"/>						
<input style="width:95%;" type="text"/>						
<input style="width:95%;" type="text"/>						
<input style="width:95%;" type="text"/>						

**) : Dusi bila DMF dipersyaratkan dan tersedia.

E. INFORMASI OBAT

Pemerian obat^{##)}

Spesifikasi dan Metode Analisis Obat^{##)}

Spesifikasi Obat <input style="width:95%; height: 40px;" type="text"/>	Metode Analisis Obat <input style="width:95%; height: 40px;" type="text"/>
---	---

Indikasi^{#)}

Posologi^{#)}

Rute Pemberian Obat^{#)}

F. INFORMASI PRA-REGISTRASI

Hasil Pra-registrasi (HPR)^{*)} Ada Tidak

Tanggal Penerbitan HPR

Kategori Registrasi

Biaya Evaluasi Terbilang

Jalur Evaluasi^{*)} 300 HK 150 HK 100 HK 40 HK

*) : Pilih salah satu

G. CARA PENYIMPANAN DAN BATAS KADALUARSA					
Cara Penyimpanan	<input style="width: 100%;" type="text"/>				
Batas Kadaluarsa	<input style="width: 100%;" type="text"/>				
Batas Kadaluarsa setelah kemasan dibuka/rekonstitusi *)	<input style="width: 100%;" type="text"/>				
*) : Diisi untuk bentuk sediaan tertentu, misalnya tetes mata (setelah kemasan dibuka) atau serbuk liofilisasi untuk rekonstitusi (setelah obat di rekonstitusi)					
H. STATUS REGISTRASI DI NEGARA LAIN *) ##)					
Negara	Status Registrasi	Tanggal Persetujuan	Golongan Obat		
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
*) : Diisi hanya untuk Obat Baru, Produk Biologi, dan Obat Copy Impor					
I. INFORMASI PATEN *) ##)					
Judul Paten	Nomor Penerimaan Paten	Tanggal Penerimaan Paten			
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>			
*) : Jika ada					
J. RIWAYAT REGISTRASI ##)					
Kategori registrasi	Tanggal Pengajuan	Tanggal Persetujuan	NIE	Masa laku NIE	
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
K. KETERANGAN SISTEM PENOMORAN BETS					
L. INFORMASI HARGA					
Kemasan	HNA *)	HET **)			
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>			
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>			
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>			
*) : HNA : Harga Netto Apotek **) : HET : Harga Eceran Tertinggi					
M. KOMITMEN YANG HARUS DIPENUHI					
N. DOKUMEN TEKNIS					
Jenis Format Dokumen *)	ACTD <input type="checkbox"/>	ICH CTD <input type="checkbox"/>			
BAGIAN I : Dokumen Administrasi dan Informasi Produk			Jumlah ordner/map <input style="width: 100%;" type="text"/>	Jumlah Salinan <input style="width: 100%;" type="text"/>	
BAGIAN II : Dokumen Mutu			<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	

BAGIAN III	: Dokumen Non-klinik	<input type="text"/>	<input type="text"/>
BAGIAN IV	: Dokumen Klinik	<input type="text"/>	<input type="text"/>
? : Pilih salah satu			
O. KETERANGAN PETUGAS REGISTRASI			
Nama	<input type="text"/>		
Jabatan	<input type="text"/>		
Alamat	<input type="text"/>		
Nomor telepon & fax	<input type="text"/>		
Nomor telepon genggam	<input type="text"/>		
E-mail	<input type="text"/>		

Keterangan:

1. #) : Harus diisi pada saat pengajuan pra-registrasi dan tidak dapat diperbaharui pada saat pengajuan registrasi.
- ##) : Diisi pada saat pengajuan pra-registrasi dan dapat diperbaharui pada saat pengajuan registrasi.
2. Untuk registrasi variasi dan registrasi ulang yang diajukan bersamaan dengan perubahan tertentu, seluruh informasi yang tercantum dalam formulir registrasi harus diisi sesuai dengan yang telah disetujui, kecuali untuk bagian yang akan dilakukan perubahan maka informasi dapat diperbaharui.
3. Untuk registrasi ulang, seluruh informasi yang tercantum dalam formulir registrasi harus diisi sesuai dengan yang telah disetujui.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIC INDONESIA,

KUSTANTINAH

LAMPIRAN II
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI
NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

PETUNJUK PENGISIAN FORMULIR REGISTRASI

A. URAIAN OBAT #)

1. Kategori Registrasi

Diisi sesuai kategori registrasi obat yang diajukan atau sesuai yang tercantum pada HPR.

2. Jenis Obat

Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan sesuai jenis obat yang didaftarkan, yaitu Obat Baru, Obat Copy atau Produk Biologi.

3. Jenis Produk

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

- Produk Tunggal, jika produk hanya terdiri dari obat saja; atau
- Produk Kombinasi, jika produk terdiri dari obat dan pelarut atau alat bantu penggunaan obat (mis. *syringe*).

4. Golongan Obat

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

5. Nama Obat

Diisi dengan nama obat yang didaftarkan.

6. Bentuk sediaan, kekuatan dan satuan ukuran

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

6.1. Bentuk sediaan:

Aerosol foam, aerosol metered dose, aerosol spray, eliksir, emulsi, enema, gas, gel, granul effervescent, granula, intra uterine device (IUD), implant, kapsul, kapsul lunak, kapsul pelepasan lambat, krim, larutan, larutan inhalasi, larutan injeksi, obat kumur, ovula, pasta, pil, patch, pessary, salep, salep mata, sampo, semprot hidung, serbuk aerosol, serbuk oral, serbuk inhaler, serbuk injeksi, serbuk obat luar, serbuk steril, , sirup, sirup kering, spray oral, subdermal implants, suppositoria, suspensi, suspensi injeksi, tablet, tablet effervescent, tablet hisap, tablet kunyah, tablet pelepasan cepat, tablet lepas lambat, tablet disintegrasi oral, tablet salut gula, tablet salut enterik, tablet salut selaput, tablet sublingual, tablet vaginal, tablet lapis, tablet lapis lepas lambat, tetes mata, tetes hidung, tetes telinga, tetes oral (oral drops), tetes mata dan telinga, transdermal, tulle/plester obat, vaginal cream, vaginal gel, vaginal douche, vaginal ring, vaginal tissue.

6.2. Kekuatan sediaan:

Kekuatan sediaan dapat dinyatakan dengan bobot atau volume untuk:

- tiap satu satuan bentuk sediaan untuk tablet, kapsul, pil, suppositoria dan ovula.
- tiap g atau % b/b untuk salep dan krim.

- 6.2.3. tiap ml atau tiap kemasan untuk larutan injeksi.
- 6.2.4. tiap kemasan dalam g atau mg untuk serbuk injeksi.
- 6.2.5. tiap 5 ml atau 15 ml untuk sirup, suspensi, emulsi, eliksir, obat kumur.
- 6.2.6. tiap ml atau % b/v untuk obat tetes.
- 6.2.7. tiap kemasan untuk serbuk pemakaian oral.
- 6.2.8. tiap g untuk serbuk pemakaian luar.
- 6.2.9. tiap dosis untuk aerosol/inhaler/semprot dan sebagainya.
- 6.2.10. tiap satuan luas permukaan atau tiap satuan bobot untuk kasa atau plester.
- 6.2.11. tiap unit takaran/dosis bagi produk biologi.

6.3. Satuan ukuran:

Kadar zat aktif dan zat tambahan dinyatakan dengan satuan ukuran:

- 6.3.1. Kilogram disingkat kg
- 6.3.2. Gram disingkat g
- 6.3.3. Miligram disingkat mg
- 6.3.4. Mikrogram disingkat mcg
- 6.3.5. Liter disingkat L
- 6.3.6. Mililiter disingkat mL
- 6.3.7. Sentimeter disingkat cm
- 6.3.8. Gram ekivalen disingkat grek
- 6.3.9. Miligram ekivalen disingkat mgrek
- 6.3.10. Unit internasional disingkat iU
- 6.3.11. Micromole disingkat μ mol
- 6.3.12. Mole disingkat mol
- 6.3.13. Nanogram disingkat ng
- 6.3.14. Sentimeterpersegi disingkat cm^2
- 6.3.15. *Colony forming units*
 disingkat CFU
- 6.3.16. *Plaque-forming units*
 disingkat PFU
- 6.3.17. *Cell Culture Infectious Dose* 50%
 disingkat CCID₅₀
- 6.3.18. Jumlah antigen D
 disingkat D-Antigen Unit

7. **Kelas Terapi dan Kode ATC**

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

8. **Kemasan (Jenis dan Deskripsi)**

Pada kolom pertama dicantumkan jenis kemasan, mis. blister, ampul, vial, botol, dll.

Pada kolom kedua dicantumkan deskripsi dan komposisi kemasan primer secara spesifik, termasuk jenis bahan, warna, ukuran, dsb., mis. "Vial, kaca borosilikat coklat 20 ml tipe I dengan penutup karet" atau "Blister, PVC/PE dengan alu foil".

9. **Besar Kemasan**

Dicantumkan jumlah sistem kemasan dalam kemasan sekunder dan jumlah bentuk sediaan per sistem kemasan, mis. "Dus, 1 blister @ 10 tablet", atau "Dus, 1 vial @ 5 mL".

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

10. Bentuk sediaan, kekuatan, kemasan lain

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

B. KETERANGAN LENGKAP PENDAFTAR ^{#)}**1. Nama Pendaftar**

Diisi dengan nama industri farmasi pendaftar sesuai dengan yang tercantum dalam Surat Izin Industri Farmasi.

2. Alamat Pendaftar

Diisi dengan alamat industri farmasi pendaftar sesuai dengan yang tercantum dalam Surat Izin Industri Farmasi lengkap dengan nama jalan, nomor, kota dan negara.

3. Alamat Surat Menyurat

Diisi dengan alamat surat-menyurat industri farmasi pendaftar lengkap dengan nama jalan, nomor, kota, negara, nomor telepon dan fax, serta *email* pendaftar.

C. STATUS PRODUKSI ^{#)}**1. Status Produksi**

Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan sesuai status produksi obat yang didaftarkan, yaitu Lokal dan Impor. Jika produksi Lokal, centang (√) pada salah satu pilihan, yaitu Produksi sendiri, Produksi dalam negeri berdasarkan kontrak, atau Produksi dalam negeri berdasarkan lisensi.

2. Obat ditujukan hanya untuk ekspor

Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan, yaitu “Ya” jika obat ditujukan hanya untuk ekspor dan “Tidak” jika obat tidak ditujukan untuk ekspor.

3. Nama pemberi lisensi

Diisi dengan nama industri farmasi pemberi lisensi.

4. Alamat pemberi lisensi

Diisi dengan alamat industri farmasi pemberi lisensi lengkap dengan nama jalan, nomor, kota dan negara.

5. Produsen

Diisi dengan keterangan lengkap produsen yaitu industri farmasi yang terlibat dalam proses produksi misalnya pembuatan zat aktif (khusus produk biologi), obat setengah jadi/granulasi/bentuk sediaan setengah jadi (*bulk*) atau obat jadi dan/atau pelarut dan/atau alat bantu penggunaan obat, pengemasan primer dan/atau sekunder, penanggung jawab untuk pelulusan bets atau lainnya.

5.1. Nama

Diisi dengan nama produsen.

5.2. Alamat

Diisi dengan alamat produsen lengkap dengan nama jalan, nomor, kota dan negara.

5.3. SMF (Site Master File) ^{##)}

Diisi dengan tanda centang (√) bila SMF dipersyaratkan dan tersedia.

5.4. CPOB

Diisi dengan tanggal berakhirnya masa laku sertifikat CPOB sesuai dengan bentuk sediaan produk yang didaftarkan.

5.5. Fungsi/Peran

Diisi dengan jenis pelaksanaan kegiatan (tahapan produksi) yang dikerjakan oleh produsen, misalnya pembuatan zat aktif (khusus produk biologi), obat setengah jadi/granulasi/bentuk sediaan setengah jadi (*bulk*) atau obat jadi dan/atau pelarut dan/atau alat bantu penggunaan obat, pengemasan primer dan/atau sekunder, penanggung jawab untuk pelulusan bets atau lainnya.

D. FORMULA ^{#)}**1. Zat aktif****1.1 Satuan dosis**

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

1.2 CAS No.

Diisi sesuai zat aktif yang digunakan.

1.3 Nama

1.3.1 Zat aktif dituliskan sesuai dengan nama yang tercantum dalam Farmakope Indonesia. Apabila tidak tercantum dalam Farmakope Indonesia digunakan nama sesuai dengan *International Non-proprietary Name (INN)*.

Bila nama belum tercantum dalam INN, dituliskan nama kimianya sesuai dengan nomenklatur dari *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)* atau *International Union of Biochemistry (IUB)*.

Bila suatu zat mengikuti persyaratan salah satu Farmakope agar dicantumkan singkatan nama farmakope yang bersangkutan, dengan nomor edisinya diantara tanda kurung di belakang namanya.

Contoh : Asam asetilsalisilat (FI edisi....).

1.3.2 Zat aktif dalam bentuk ester atau garam dituliskan bentuk ester atau garamnya.

1.3.3 Zat aktif berupa garam anorganik yang mengandung air kristal harus dituliskan nama kimianya secara tepat termasuk air kristal yang dikandungnya.

Contoh : alumina anhidrat, klorobutanol anhidrat

1.3.4 Sesepora logam (*trace element*) dituliskan nama kimia garamnya yang tepat termasuk air kristal yang dikandungnya, disamping logamnya.

1.4 Jumlah

Diisi sesuai jumlah zat aktif yang digunakan per satuan dosis.

1.5 Satuan

Diisi sesuai satuan zat aktif yang digunakan (lihat tata cara penulisan satuan ukuran pada item A.6.3).

1.6 Sumber hewan/manusia

Pada kolom pertama dicantumkan “Ya” jika zat aktif bersumber dari hewan/manusia dan “Tidak” jika zat aktif tidak bersumber dari hewan/manusia.

Pada kolom kedua dicantumkan nama hewan/manusia dimana zat aktif berasal.

Contoh : Ya; *bovine*

Ya; human/manusia

1.7 Produsen

Diisi dengan nama produsen zat aktif disertai alamat lengkap dengan nama jalan, nomor dan kota.

1.8 DMF (*Drug Master File*)^{##}

Diisi dengan tanda centang (√) bila DMF dipersyaratkan dan tersedia.

1.9 Negara Produsen

Diisi dengan negara produsen zat aktif.

2. Zat tambahan**2.1 CAS No.**

Diisi sesuai zat tambahan yang digunakan.

2.2 Nama

Zat tambahan dituliskan sesuai dengan nama yang tercantum dalam Farmakope Indonesia. Apabila tidak tercantum dalam Farmakope Indonesia digunakan nama sesuai dengan judul dalam *Merck Index*.

Bila nama belum tercantum dalam *Merck Index*, dituliskan nama kimianya sesuai dengan nomenklatur dari *IUPAC* atau *IUB*.

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

Zat warna dituliskan dengan nama sederhana yang umum dan harus dituliskan pula nomor indeks warnanya (CI number). Zat warna yang digunakan harus sesuai dengan ketentuan tentang bahan tambahan makanan yang berlaku.

2.3 Jumlah

Diisi sesuai jumlah zat tambahan yang digunakan per satuan dosis.

2.4 Satuan

Diisi sesuai satuan zat tambahan yang digunakan (lihat tata cara penulisan satuan ukuran pada item A.6.3).

2.5 Sumber hewan/manusia

Pada kolom pertama dicantumkan “Ya” jika zat aktif bersumber dari hewan/manusia dan “Tidak” jika zat aktif tidak bersumber dari hewan/manusia.

Pada kolom kedua dicantumkan nama hewan/manusia dimana zat aktif berasal.

Contoh : Ya; *bovine*

Ya; human/manusia

2.6 Fungsi

Diisi sesuai fungsi/kegunaan zat tambahan yang digunakan.

2.7 Produsen

Diisi dengan nama produsen zat tambahan lengkap dengan nama jalan, nomor dan kota.

2.8 Negara Produsen

Diisi dengan negara produsen zat tambahan.

3. Pelarut**3.1. CAS No.**

Diisi sesuai pelarut yang digunakan

3.2. Nama

Pelarut dituliskan sesuai dengan nama yang tercantum dalam Farmakope Indonesia. Bila zat tersebut tidak terdapat dalam Farmakope Indonesia dituliskan nama sesuai dengan judul dalam *Merck Index*. Bila zat tersebut tidak terdapat dalam *Merck Index*, dituliskan nama kimianya sesuai dengan nomenklatur dari IUPAC atau IUB.

3.3. Jumlah

Diisi sesuai jumlah pelarut yang digunakan per satuan dosis.

3.4. Satuan

Diisi sesuai satuan pelarut yang digunakan (lihat tata cara penulisan satuan ukuran pada item A.6.3).

3.5. Sumber hewan/manusia

Pada kolom pertama dicantumkan “Ya” jika zat aktif bersumber dari hewan/manusia dan “Tidak” jika zat aktif tidak bersumber dari hewan/manusia.

Pada kolom kedua dicantumkan nama hewan/manusia dimana zat aktif berasal.

Contoh : Ya; *bovine*

Ya; human/manusia

3.6. Sumber hewan

Dicantumkan sumber hewan dimana pelarut berasal.

3.7. Produsen

Diisi dengan nama produsen pelarut lengkap dengan nama jalan, nomor dan kota.

3.8. Negara Produsen

Diisi dengan negara produsen pelarut.

E. INFORMASI OBAT**1. Pemerian obat ^{##)}**

Dijelaskan bentuk, warna, ukuran, berat dan tanda-tanda khusus yang terdapat pada obat tersebut sesuai spesifikasi obat.

2. Spesifikasi dan Metode Analisis Obat ^{##)}

Spesifikasi obat dinyatakan dengan menguraikan pemerian (termasuk tanda pengenal pada tablet, kapsul dan lain-lain), bobot/volume obat, tetapan fisika dan kimia, batas kadar atau potensi dan persyaratan-persyaratan lainnya (sterilitas, pirogenitas dan lain-lain).

Metode analisis obat bila mengikuti salah satu Farmakope cukup dituliskan Farmakope yang bersangkutan yang dilengkapi dengan nomor edisi dan nomor halamannya. Bila tidak mengikuti salah satu Farmakope, dapat dituliskan *in-house*. Metode analisis yang perlu diterangkan meliputi metode identifikasi, penetapan kadar atau potensi dan metode analisis khusus (sterilitas, pirogenitas, dan sebagainya).

3. Indikasi ^{#)}

Dicantumkan indikasi yang diajukan atau yang telah disetujui secara lengkap. Merupakan indikasi pemakaian obat dalam terapi. Harus dicantumkan jenis-jenis penyakit yang diindikasikan dan harus dinyatakan apakah obat tersebut untuk penyembuhan, untuk pencegahan atau pemeliharaan, dan lain-lain.

4. Posologi ^{#)}

Dicantumkan posologi yang diajukan atau yang telah disetujui secara lengkap. Disebutkan cara pemakaian, jumlah pemakaian, frekuensi pemakaian dan lama pemakaian. Cara pemakaian harus disebutkan dengan jelas, misalnya injeksi intravena, intramuskular atau yang lain. Jumlah pemakaian harus dinyatakan dalam takaran yang lazim dan batas-batas untuk orang dewasa maupun anak. Frekuensi pemakaian ialah jumlah pemberian dalam satu hari atau tiap berapa jam obat itu diberikan.

Lama pemakaian diuraikan dengan menyebutkan berapa lama obat itu harus/boleh diberikan, berapa lama pemakaian harus dihentikan sebelum dipakai kembali atau berapa lama obat itu minimal harus digunakan.

5. Rute pemberian obat ^{#)}

Dijelaskan cara pemberian obat misalnya per oral, parenteral (mis. injeksi intravena), topikal dan lain-lain.

F. INFORMASI PRA-REGISTRASI

1. Hasil Pra Registrasi (HPR)

Diisi dengan tanda centang (✓) pada salah satu pilihan sesuai ada/tidaknya Hasil Pra-registrasi (HPR).

2. Tanggal Penerbitan HPR

Diisi dengan tanggal penerbitan HPR.

3. Biaya Evaluasi

Diisi dengan angka nominal dan terbilang sesuai kategori yang diajukan atau sesuai yang tercantum pada HPR atau sesuai ketentuan yang berlaku (jika tidak melalui proses pra-registrasi).

4. Jalur Evaluasi

Diisi dengan tanda centang (✓) pada salah satu pilihan jalur evaluasi sesuai kategori registrasi obat yang diajukan, atau sesuai yang tercantum pada HPR, yaitu 300 HK, 150 HK, 100 HK atau 40 HK.

G. CARA PENYIMPANAN DAN BATAS KADALUARSA

1. Cara Penyimpanan

Dicantumkan cara penyimpanan yang diajukan atau yang telah disetujui dilengkapi dengan suhu dan kelembaban.

2. Batas Kadaluarsa

Dicantumkan batas kadaluarsa yang diajukan atau yang telah disetujui.

3. Batas Kadaluarsa setelah kemasan dibuka/direkonstitusi

Dicantumkan batas kadaluarsa untuk bentuk sediaan tertentu, misalnya tetes mata (setelah kemasan dibuka) atau serbuk liofilisasi untuk rekonstitusi (setelah obat direkonstitusi).

H. STATUS REGISTRASI DI NEGARA LAIN ^{##)}

Diisi hanya untuk Obat Baru, Produk Biologi, dan Obat Copy Impor.

1. Negara

Diisi dengan nama negara lain tempat obat tersebut diregistrasi.

2. Status Registrasi

Diisi dengan status registrasi di negara lain.

3. Tanggal Persetujuan

Diisi dengan tanggal persetujuan di negara lain jika obat telah disetujui di negara tersebut.

4. Golongan Obat

Diisi dengan golongan obat di negara lain.

I. INFORMASI PATEN ^{##)}

Diisi jika ada.

1. Judul Paten

Diisi dengan judul paten yang dikeluarkan oleh institusi terkait di Indonesia.

2. Nomor Penerimaan Paten

Diisi dengan nomor penerimaan paten yang dikeluarkan oleh institusi terkait di Indonesia.

3. Tanggal Penerimaan Paten

Diisi dengan tanggal penerimaan paten yang dikeluarkan oleh institusi terkait di Indonesia.

J. RIWAYAT REGISTRASI ^{##)}

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

1. Kategori Registrasi

Diisi dengan kategori registrasi yang pernah disetujui dan yang sedang dalam proses evaluasi (bila ada).

2. Tanggal Pengajuan

Diisi dengan tanggal pengajuan registrasi yang sedang dalam proses evaluasi (bila ada).

3. Tanggal Persetujuan

Diisi dengan tanggal persetujuan untuk obat yang pernah disetujui.

4. NIE

Diisi dengan NIE (Nomor Izin Edar) obat yang pernah disetujui.

5. Masa laku NIE

Diisi dengan masa laku NIE untuk obat yang pernah disetujui.

K. KETERANGAN SISTEM PENOMORAN BETS

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

L. INFORMASI HARGA**1. Kemasan**

Diisi sesuai besar kemasan yang akan didaftarkan.

2. HNA

Diisi dengan Harga Netto Apotik (HNA) tiap satuan kemasan hingga kemasan terkecil yang akan diberlakukan di seluruh Indonesia.

3. HET

Diisi dengan Harga Eceran Tertinggi (HET) tiap satuan kemasan hingga kemasan terkecil yang akan diberlakukan di seluruh Indonesia.

M. KOMITMEN YANG HARUS DIPENUHI

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

N. DOKUMEN TEKNIS**1. Jenis Format Dokumen**

Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan sesuai jenis format dokumen yang digunakan untuk registrasi obat, yaitu format ACTD atau format ICH CTD.

2. Bagian I (Dokumen administratif dan Informasi Produk)

Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian I (Dokumen administratif dan Informasi Produk).

3. Bagian II (Dokumen Mutu)

Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian II (Dokumen Mutu).

4. Bagian III (Dokumen Non-Klinik)

Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian III (Dokumen Non-Klinik).

5. Bagian IV (Dokumen Klinik)

Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian IV (Dokumen Klinik).

O. KETERANGAN PETUGAS REGISTRASI ^{##)}

Diisi dengan data diri petugas registrasi.

1. Nama

Diisi dengan nama lengkap petugas registrasi.

2. Jabatan

Diisi dengan jabatan petugas registrasi di industri tempat petugas registrasi bekerja.

3. Alamat

Diisi dengan alamat petugas registrasi yang dapat dihubungi.

4. Nomor telepon dan fax

Diisi dengan nomor telepon dan fax petugas registrasi yang dapat dihubungi.

5. Nomor telepon genggam

Diisi dengan nomor telepon genggam petugas registrasi.

6. E-mail

Diisi dengan alamat *e-mail* petugas registrasi.

Untuk registrasi variasi dan registrasi ulang yang diajukan bersamaan dengan perubahan tertentu, seluruh informasi yang tercantum dalam formulir registrasi harus diisi sesuai dengan yang telah disetujui, kecuali untuk bagian yang akan dilakukan perubahan maka informasi dapat diperbaharui.

Untuk registrasi ulang, seluruh informasi yang tercantum dalam formulir registrasi harus diisi sesuai dengan yang telah disetujui

Keterangan:

- #) : Harus diisi pada saat pengajuan pra-registrasi dan tidak dapat diperbaharui pada saat pengajuan registrasi.
- ##) : Diisi pada saat pengajuan pra-registrasi dan dapat diperbaharui pada saat pengajuan registrasi.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

LAMPIRAN III
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN
MAKANAN RI
NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

CONTOH DOKUMEN REGISTRASI OBAT

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

CONTOH KERTAS PEMBATAS

	Judul Sub Bagian/ anak sub bagian
--	--

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

BAGIAN I : DOKUMEN ADMINISTRATIF

Ordner.... dari

DAFTAR ISI KESELURUHAN

		Ord, SubBag, Hal.
BAGIAN I	DOKUMEN ADMINISTRATIF DAN INFORMASI PRODUK	
Sub Bagian A	Daftar Isi Keseluruhan	x, A, xx
Sub Bagian B	Dokumen Administratif	x, B, xx
	1. Formulir Registrasi	x, B.1, xx
	2. Pernyataan Pendaftar	x, B.2, xx
	3. Sertifikat dan Dokumen Administratif Lain	x, B.3, xx
	4. Hasil Pra Registrasi	x, B.4, xx
	5. Kuitansi Pembayaran	x, B.5, xx
	6. Dokumen lain (untuk registrasi variasi)	x, B.6, xx
Sub Bagian C	Informasi Produk dan Penandaan	x, C, xx
	1. Informasi Produk	x, C.1, xx
	2. Penandaan pada kemasan	x, C.2, xx
BAGIAN II	DOKUMEN MUTU	
Sub Bagian A	Ringkasan Dokumen Mutu (RDM)	x, A, xx
Sub Bagian B	Dokumen Mutu	x, B, xx
	S Zat Aktif	x, B.S, xx
	S1 Informasi Umum	x, B.S1, xx
	S2 Proses Produksi dan Sumber Zat Aktif	x, B.S2, xx
	S3 Karakterisasi /Spesifikasi	x, B.S3, xx
	S4 Pengujian Zat Aktif	x, B.S4, xx

	Ord, SubBag, Hal.
S5 Baku Pembanding	x, B.S5, xx
S6 Spesifikasi dan Pengujian Kemasan	x, B.S6, xx
S7 Stabilitas	x, B.S7, xx
P Obat Jadi	x, B.P, xx
P1 Pemerian dan Formula	x, B.P1, xx
P2 Pengembangan Produk	x, B.P2, xx
P3 Prosedur Pembuatan	x, B.P3, xx
P4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Zat Tambahan	x, B.P4, xx
P5 Spesifikasi dan Metode Pengujian Obat Jadi	x, B.P5, xx
P6 Baku Pembanding	x, B.P6, xx
P7 Spesifikasi dan Pengujian Kemasan	x, B.P7, xx
P8 Stabilitas	x, B.P8, xx
P9 Data Ekivalensi (bila perlu)	x, B.P9, xx
Sub Bagian C Daftar Referensi	x, C, xx
BAGIAN III DOKUMEN NON KLINIK	
Sub Bagian A Telaahan Non Klinik	x, A, xx
Sub Bagian B Ringkasan dan Matriks Studi Non Klinik	x, B, xx
Sub Bagian C Laporan Studi Non Klinik	x, C, xx
Sub Bagian D Daftar Referensi	x, D, xx
BAGIAN IV: DOKUMEN KLINIK	

**Ord, SubBag,
Hal.**

Sub Bagian A	Telaahan Uji Klinik	x, A, xx
Sub Bagian B	Ringkasan Uji Klinik	x, B, xx
Sub Bagian C	Matriks Laporan Uji Klinik	x, C, xx
Sub Bagian D	Laporan Uji Klinik	x, D, xx
Sub Bagian E	Daftar Referensi	x, E, xx

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

BAGIAN II : DOKUMEN MUTU

Ordner.... dari

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

BAGIAN III : DOKUMEN NON-KLINIK

Ordner.... dari

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

BAGIAN IV : DOKUMEN KLINIK

Ordner.... dari

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

LAMPIRAN IV
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI
NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

TATA CARA PENYUSUNAN DOKUMEN REGISTRASI

Dokumen registrasi obat terdiri dari 4 bagian sebagai berikut:

1. Bagian I : Dokumen administratif dan informasi produk yang terdiri dari:
 - A. Daftar Isi Keseluruhan
 - B. Dokumen Administratif
 - C. Informasi Produk dan Penandaan

2. Bagian II : Dokumen Mutu terdiri dari:
 - A. Ringkasan Dokumen Mutu (RDM)
 - B. Dokumen Mutu
 - C. Daftar Referensi

3. Bagian III : Dokumen Non-klinik terdiri dari:
 - A. Telaahan Non-klinik
 - B. Ringkasan dan Matriks Studi Non-klinik
 - C. Laporan Studi Non-klinik (jika perlu)
 - D. Daftar Referensi

4. Bagian IV : Dokumen klinik terdiri dari:
 - A. Telaahan Uji Klinik
 - B. Ringkasan Uji Klinik
 - C. Matriks Laporan Uji Klinik
 - D. Laporan Uji Klinik
 - E. Daftar Referensi

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

A. Definisi dokumen registrasi

Dokumen registrasi adalah berkas registrasi terdiri dari dokumen-dokumen yang disusun menurut halaman dan penomoran yang berurutan, serta setiap dokumen dipisahkan oleh kertas pembatas.

B. Tambahan data

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

C. Penyusunan dokumen registrasi

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

D. Jumlah salinan dokumen registrasi

	Obat Baru & Produk Biologi	Obat Copy	Variasi	Registra si Ulang
Bagian I – Data administratif dan informasi produk				
- Sertifikat dan dokumen administratif lain	1 rangkap	1 rangkap	1 rangkap	1 rangkap
- Formulir registrasi	4 rangkap	4 rangkap	4 rangkap	4 rangkap
- Penandaan	3 rangkap	3 rangkap	3 rangkap	
- Informasi Produk	4 rangkap	4 rangkap	4 rangkap	
Bagian II – Dokumen Mutu	1 rangkap + 1 <i>softcopy</i>	1 rangkap + 1 <i>softcopy</i>	1 rangkap + 1 <i>softcopy</i>	(jika perlu)
Bagian III – Dokumen Nonklinik	1 rangkap + 1 <i>softcopy</i>	-	1 rangkap + 1 <i>softcopy</i> (jika perlu)	-
Bagian IV – Dokumen Klinik	1 rangkap (kecuali Tinjauan Uji Klinik dan Matriks Laporan Uji Klinik 2 rangkap) + 1 <i>softcopy</i>	1 rangkap + 1 <i>soft copy</i> (jika perlu)	1 rangkap + 1 <i>softcopy</i> (jika perlu)	-

Catatan:

- Untuk sertifikat dan dokumen administratif lain agar menunjukkan dokumen asli/hasil *scanning* pada saat penyerahan dokumen registrasi
- *Softcopy* masing-masing bagian harus diserahkan dalam penyimpan data elektronik terpisah
- Informasi yang terdapat dalam *softcopy* harus sama dengan informasi yang tercetak.

E. Ukuran kertas

Semua dokumen registrasi harus menggunakan kertas ukuran standar Internasional (A4: 8.27 x 11,69 inci). Pada kasus tertentu penggunaan kertas yang lebih besar dari ukuran standar diperbolehkan untuk denah, diagram sintesis, formula bets, atau alur pembuatan obat. Halaman kertas ini harus dilipat sehingga dapat dilihat tanpa membuka penutup ordner dan dapat dilipat kembali tanpa menimbulkan kerusakan pada saat penyimpanan.

F. Huruf

Ukuran huruf untuk narasi dan tabel harus menggunakan jenis dan ukuran yang cukup besar dan dapat terbaca dengan mudah, bahkan setelah digandakan atau ditampilkan secara elektronik. Contoh : untuk narasi menggunakan huruf Times New Roman dengan ukuran 12. Untuk tabel, alur dan diagram dapat menggunakan huruf ukuran 9 – 10.

G. Warna ordner atau map

Jenis registrasi	Warna
Obat Baru, Variasi dan Registrasi Ulang Obat Baru	Biru
Produk Biologi, Variasi dan Registrasi Ulang Produk Biologi	Abu-abu
Obat Copy	Hitam
Variasi dan Registrasi Ulang Obat Copy	Hijau

H. Penomoran ordner/map

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

I. Identifikasi ordner/map

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

- Nama Produk
- Bentuk Sediaan
- Komposisi
- Jenis dan Besar Kemasan
- Nama Pendaftar
- Nama Produsen
- Nomor dan Nama Bagian

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

J. Identifikasi dokumen

Pada setiap dokumen harus dicantumkan informasi berikut:

- Nama atau kode dokumen harus dicantumkan pada sudut kanan atas kertas pembatas.
- Sistem penomoran sub bagian harus dicantumkan pada sudut kanan bawah, contoh:

Bagian x, Ord. X, Sub Bagian x.x

Dimana:

Bagian x : Bagian dokumen
 Ord. X. : Nomor ordner
 Sub bagian x.x : Nomor sub bagian

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

K. Penomoran halaman

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

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

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

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

Dimana:

Bag. x : bagian dari dokumen (Bagian)
 Ord. X : nomor ordner spesifik
 SubBag. x.x : nomor sub bagian atau anak sub bagian dari bagian terkait (Sub Bagian)
 Hal. xx : halaman dari sub bagian terkait.

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

L. Penomoran halaman untuk dokumen tambahan data

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

Contoh : halaman 6a, 6b, 6cdst

M. Dokumen dengan format ICH CTD

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

LAMPIRAN V
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI
NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

DOKUMEN ADMINISTRATIF

1. Surat Pengantar
2. Formulir Registrasi
3. Surat Pernyataan Pendaftar
4. Sertifikat dan dokumen administratif lain
 - 4.1. Obat produksi dalam negeri
 - 4.1.1. Izin industri farmasi
 - 4.1.2. Sertifikat CPOB yang masih berlaku untuk bentuk sediaan yang didaftarkan
 - 4.1.3. Data inspeksi terakhir dan perubahan terkait paling lama 2 (dua) tahun yang dikeluarkan oleh Badan POM.
 - 4.2. Obat produksi dalam negeri berdasarkan lisensi
 - 4.2.1. Izin industri farmasi atau dokumen penunjang dengan bukti yang cukup untuk badan/institusi riset sebagai pemberi lisensi
 - 4.2.2. Izin industri farmasi sebagai penerima lisensi
 - 4.2.3. Sertifikat CPOB industri farmasi penerima lisensi yang masih berlaku untuk bentuk sediaan yang didaftarkan
 - 4.2.4. Perjanjian lisensi
 - 4.3. Obat produksi dalam negeri berdasarkan kontrak
 - 4.3.1. Izin industri farmasi pendaftar atau pemberi kontrak
 - 4.3.2. Izin industri farmasi sebagai penerima kontrak
 - 4.3.3. Sertifikat CPOB industri farmasi pendaftar atau pemberi kontrak yang masih berlaku
 - 4.3.4. Sertifikat CPOB industri farmasi penerima kontrak yang masih berlaku sesuai bentuk sediaan obat jadi yang dikontrakkan
 - 4.3.5. Perjanjian Kontrak
 - 4.4. Obat khusus ekspor
 - 4.4.1. Izin industri farmasi
 - 4.4.2. Sertifikat CPOB pendaftar
 - 4.4.3. Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dari produsen sesuai bentuk sediaan yang didaftarkan (untuk obat impor khusus ekspor)
 - 4.5. Obat impor
 - 4.5.1. Izin industri farmasi produsen dan pendaftar
 - 4.5.2. Surat penunjukkan dari industri farmasi atau pemilik produk di luar negeri

- 4.5.3. *Certificate of Pharmaceutical Product* atau dokumen lain yang setara dari negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan bets
 - 4.5.4. Sertifikat CPOB yang masih berlaku dari produsen untuk bentuk sediaan yang didaftarkan atau dokumen lain yang setara (termasuk sertifikat CPOB produsen zat aktif untuk produk biologi)
 - 4.5.5. Data inspeksi CPOB terakhir dan perubahan terkait paling lama 2 (dua) tahun yang dikeluarkan oleh otoritas pengawas obat setempat dan/atau otoritas pengawas obat negara lain
 - 4.5.6. Justifikasi impor
 - 4.5.7. Bukti perimbangan kegiatan ekspor dan impor (jika perlu)
- 5. Hasil Pra Registrasi
 - 6. Bukti Pembayaran
 - 7. Dokumen Lain

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

LAMPIRAN VI
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI
NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

INFORMASI MINIMAL YANG HARUS DICANTUMKAN PADA INFORMASI PRODUK

A. RINGKASAN KARAKTERISTIK PRODUK

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

29. Alamat industri pemberi lisensi (jika perlu)
30. Petunjuk penggunaan
31. Cara rekonstitusi (jika ada)
32. Tanggal disetujui pertama kali / registrasi ulang (jika perlu)
33. Tanggal Perubahan (jika perlu)
34. Golongan obat
35. Peringatan khusus, misalnya:
 - a. Harus dengan resep dokter
 - b. Tanda Peringatan Obat Bebas Terbatas (P.No.1- P.No.6)
 - c. Kotak peringatan
 - d. Bersumber babi/bersinggungan
 - e. Kandungan alkohol

B. INFORMASI PRODUK UNTUK PASIEN^{*)}

1. Nama Obat
2. Bentuk sediaan
3. Pemerian Obat
4. Komposisi zat aktif/Apa yang terkandung dalam obat?
5. Kekuatan Obat
6. Indikasi/Untuk apa obat digunakan?
7. Posologi dan cara pemberian/Cara Berapa banyak dan seberapa sering obat ini boleh digunakan?
8. Posologi dan cara pemberian/Apa yang harus dilakukan bila lupa minum obat ini?
9. Posologi dan cara pemberian/Kapan obat tidak boleh digunakan?
10. Peringatan dan Perhatian/Apa yang perlu diperhatikan bila menggunakan obat ini? (seperti: apa yang terjadi jika obat dihentikan)
11. Interaksi obat/Obat dan makanan apa yang harus dihindari jika menggunakan obat ini?
12. Kehamilan dan menyusui/Apakah boleh digunakan pada wanita hamil dan menyusui?
13. Efek pada pengemudi dan menjalankan mesin/Apakah boleh mengendarai dan menjalankan mesin selama minum obat ini? (jika perlu)
14. Efek samping/Efek yang tidak diinginkan yang mungkin terjadi
15. Overdosis /Tanda dan gejala kelebihan dosis (jika perlu)
16. Pengobatan overdosis/Apa yang harus dilakukan bila menggunakan obat ini melebihi dosis yang dianjurkan? (jika perlu)
17. Cara penyimpanan/Bagaimana cara menyimpan obat ini?
18. Batas kadaluarsa setelah direkonstitusi atau setelah wadah dibuka /Berapa lama obat ini dapat digunakan setelah kemasan dibuka? (jika perlu)
19. Nomor izin edar
20. Nama pendaftar dan atau pemilik obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku

21. Alamat pendaftar dan atau pemilik obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku
22. Tanggal perubahan (jika perlu)
23. Peringatan Khusus, misalnya:
 - a. Harus dengan resep dokter
 - b. Tanda peringatan Obat Bebas Terbatas (P. No. 1 - P. No. 6)
 - c. Kotak peringatan
 - d. Bersumber babi/bersinggungan
 - e. Kandungan alkohol
24. Petunjuk penggunaan
25. Cara rekonstitusi/Bagaimana cara melarutkan obat ini? (jika perlu)

Keterangan:

^{*)} Informasi produk untuk pasien dapat dijelaskan dalam bentuk penjelasan atau pertanyaan-jawaban.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

LAMPIRAN VII
 KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI
 NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011
 TENTANG
 KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

**INFORMASI MINIMAL YANG HARUS DICANTUMKAN
 PADA PENANDAAN**

No.	Informasi yang harus dicantumkan	Bungkus Luar	Catch Cover / Amplop	Etiket	Blister/ Strip	Etiket Ampul / Vial
1.	Nama Obat	√	√	√	√	√
2.	Bentuk Sediaan	√	√	√	(-)	√ ^{d)}
3.	Besar kemasan (unit)	√	√	√	(-)	√
4.	Nama dan kekuatan zat aktif	√	√	√	√	√
5.	Nama dan alamat pendaftar	√	√	√	√ ^{e)}	√ ^{e)}
6.	Nama dan alamat produsen	√	√	√	√ ^{e)}	√ ^{e)}
7.	Nama dan alamat pemberi lisensi	√	√	√	√ ^{e)}	(-)
8.	Cara pemberian	√	√	√	(-)	√
9.	Nomor izin edar	√	√	√	√	√
10.	Nomor bets	√	√	√	√	√
11.	Tanggal produksi	√	√	(-)	(-)	(-)
12.	Batas kadaluarsa	√	√	√	√	√
13.	Indikasi	√ ^{a)}	√	√ ^{b)}	(-)	(-)
14.	Posologi	√ ^{a)}	√	√ ^{b)}	(-)	(-)
15.	Kontraindikasi	√ ^{b)}	√	√ ^{b)}	(-)	(-)
16.	Efek samping	√ ^{b)}	√	√ ^{b)}	(-)	(-)
17.	Interaksi obat	√ ^{b)}	√	√ ^{b)}	(-)	(-)
18.	Peringatan-perhatian	√ ^{b)}	√	√ ^{b)}	(-)	(-)
19.	Peringatan khusus, misalnya :					
	a. "Harus dengan resep dokter"	√	√	√	√	√
	b. Tanda peringatan (P. No. 1 – P. No. 6)	√	√	√	(-)	(-)
	c. Kotak peringatan	√	√	√	(-)	(-)
	d. "Bersumber babi/bersinggungan"	√	√	√	(-)	√
	e. Kandungan alcohol	√	√	√	(-)	√
20.	Cara penyimpanan obat (termasuk cara penyimpanan setelah rekonstitusi)	√	√	√	(-)	(-)

21.	Penandaan khusus, misalnya:					
	a. Harga eceran tertinggi (HET)	√	√	√	√	√ ^{d)}
No.	Informasi yang harus dicantumkan	Bungkus Luar	Catch Cover / Amplop	Etiket	Blister / Strip	Etiket Ampul / Vial
	b. Logo golongan obat (obat keras/ bebas terbatas/bebas)	√	√	√	(-)	(-)
	c. Logo generik (khusus untuk obat generik)	√	√	√	√	√ ^{d)}

Keterangan:

- a) : harus dicantumkan untuk obat bebas dan obat bebas terbatas, untuk obat keras dapat merujuk pada informasi produk untuk pasien
- b) : informasi dapat merujuk pada informasi produk untuk pasien
- c) : dicantumkan nama pendaftar/ nama produsen / nama pemberi lisensi
- d) : dikecualikan untuk ampul atau vial kurang dari 10 ml
- e) : hanya nama negara

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIC INDONESIA,

KUSTANTINAH

LAMPIRAN VIII
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI
NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

DOKUMEN MUTU

Format dalam panduan ini berlaku untuk registrasi baru dan registrasi variasi (Variasi Major, Variasi Minor) yang mencakup Obat Baru, Produk Biologi, dan Obat Copy. Dokumen mutu pada panduan ini hanya menunjukkan struktur dan tempat dimana informasi harus dicantumkan. Jenis dan ruang lingkup data penunjang mengacu pada pedoman/ketentuan yang berlaku secara nasional maupun internasional seperti Farmakope, Pedoman ICH, dan lain-lain. Persyaratan untuk obat dengan zat aktif baru dan Produk Biologi dapat mengacu pada Pedoman ICH atau pedoman lain terkait.

Dokumen mutu terdiri dari:

1. Sub Bagian A : Ringkasan Dokumen Mutu
2. Sub Bagian B : Dokumen Mutu

SUB BAGIAN A: RINGKASAN DOKUMEN MUTU

Ringkasan dokumen mutu (RDM) adalah ringkasan sesuai ruang lingkup dan format pada dokumen mutu. 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 sub bagian dokumen mutu lengkap. RDM juga harus mencakup penjelasan mengenai parameter utama kritis dari mutu obat dan justifikasi bila terdapat penyimpangan prosedur terhadap pedoman yang berlaku. RDM harus memuat penjelasan yang terintegrasi terkait hubungan antara informasi yang tercantum dalam dokumen mutu dengan informasi penunjang dari bagian lain. Sebagai contoh yaitu hubungan antara data zat pengotor dalam zat aktif dengan hasil dari studi toksikologi.

Secara umum, informasi yang tercantum dalam RDM tidak melebihi 40 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 80 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 S 1 sub bagian B.

S2 Proses Produksi dan Sumber Zat Aktif

Ringkasan informasi dari S 2 sub bagian 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 S 2.2.

S3 Karakterisasi/Spesifikasi

Zat aktif baru:

Konfirmasi struktur berdasarkan antara lain rute sintesis dan analisis spektrum, seperti dijelaskan dalam S 3.1.

Produk Biologi:

Deskripsi struktur primer, sekunder dan tingkat yang lebih tinggi, dan informasi aktivitas biologik, kemurnian dan imunokimia (jika perlu), seperti dijelaskan dalam S 3.2.

Zat aktif baru dan Produk Biologi:

Ringkasan kemurnian yang dimonitor atau diuji selama atau setelah pembuatan zat aktif, seperti dijelaskan dalam S 3.2.

Obat Copy:

Sesuai persyaratan kompendial atau informasi yang setara dari produsen.

S4 Pengujian Zat Aktif

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

Spesifikasi yang diuraikan pada butir S 4.1 sub bagian B harus dicantumkan, demikian juga, bila ada tabel ringkasan dari hasil analisis bets yang dicantumkan pada butir S 4.4.

Obat Copy:

Mengikuti persyaratan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

S5 Baku Perbandingan

Informasi dari butir S 5 sub bagian B (dalam bentuk tabel, bila sesuai) harus dicantumkan.

Obat Copy:

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

S6 Spesifikasi dan Pengujian Kemasan

Uraian singkat dan pembahasan pada butir S 6 sub bagian B harus dicantumkan.

S7 Stabilitas

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

Protokol uji stabilitas pasca pemasaran dan komitmen untuk memonitor stabilitas seperti yang tercantum pada butir P 8 sub bagian B perlu dicantumkan.

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

Obat Copy:

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

P OBAT JADI**P1 Pemerian dan Formula**

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

P2 Pengembangan Produk

Pembahasan tentang informasi dan data dari butir P 2 sub bagian B, termasuk informasi dari studi pengembangan, komponen obat, obat jadi, pengembangan proses pembuatan, sistem pengemasan, atribut mikrobiologik, spesifikasi dan sistem pengujian kemasan, dan kompatibilitas harus dicantumkan.

Obat Copy:

Justifikasi dapat menggunakan data literatur.

P3 Proses Pembuatan

Informasi dari butir P 3 sub bagian B, mencakup :

- Nama dan jumlah zat aktif dan zat tambahan
- 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 P 3.4 sub bagian B

P4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Zat. Tambahan

Ringkasan mutu zat tambahan seperti yang diuraikan pada butir P 4 sub bagian B perlu dicantumkan.

Obat Copy:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

P5 Spesifikasi dan Pengujian Obat

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

Spesifikasi yang tercantum pada butir P 5.1 sub bagian B dan ringkasan hasil analisis

bets yang tercantum pada butir P 5.4 sub bagian B harus dicantumkan.

Obat Copy:

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

P6 Baku Pembanding

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

Obat Copy:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

P7 Spesifikasi dan Pengujian Kemasan

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

P8 Stabilitas

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

Kesimpulan mengenai kondisi penyimpanan dan masa edar (*self life*) serta kondisi penyimpanan setelah kemasan di buka (bila perlu) harus dicantumkan

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

Protokol uji stabilitas paska persetujuan registrasi dan komitmen stabilitas untuk memonitor stabilitas seperti yang tercantum pada butir P8 sub bagian B harus dicantumkan.

P9 Data Ekivalensi

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

SUB BAGIAN B: DOKUMEN MUTU

S ZAT AKTIF

S1 Informasi Umum

S1.1 Tata Nama

- *International non-proprietary name (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:

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

Produk Biologi:

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

Obat Copy:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S 1.3 Sifat-sifat umum

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

Referensi Pedoman *ICH*: Obat baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

S2 Proses Produksi dan Sumber Zat Aktif**S2.1 Produsen**

Nama dan alamat lengkap termasuk kota dan negara produsen zat aktif perlu dicantumkan.

S2.2 Uraian dan Kontrol Proses Pembuatan

Uraian proses pembuatan zat aktif yang mencakup informasi proses pembuatan dan kontrol terhadap proses pembuatan perlu dicantumkan.

Zat aktif baru:

- Skema alur proses sintesa yang meliputi rumus molekul, berat dan hasil sintesa, rumus kimia dari bahan awal; senyawa antara; reagensia dan zat aktif yang menggambarkan stereo kimia, 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.

Referensi Pedoman *ICH*: Q5A, Q5B dan Q6B.

S2.3 Kontrol terhadap bahan.

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

Informasi yang menunjukkan bahwa bahan-bahan tersebut (termasuk bahan dari sumber biologi, seperti komponen media, antibodi monoklonal, enzim) memenuhi standar untuk

tujuan penggunaannya (termasuk penghilangan atau kontrol terhadap bahan *adventitious*), perlu dicantumkan jika relevan. Untuk bahan dari sumber biologi harus mencantumkan informasi sumber, produsen dan karakterisasi.

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Produk Biologi:

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

Referensi Pedoman *ICH*: Q6A, Q6B,

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

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

Referensi 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.

Referensi 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 betas uji non-klinik, betas uji klinik, betas pilot, dan jika ada, betas skala produksi.

Referensi Pedoman *ICH*: Q3A.

Produk Biologi:

Riwayat pengembangan proses pembuatan, seperti yang dijelaskan pada pada butir S 2.2. Uraian perubahan yang dilakukan untuk pembuatan bets zat aktif yang digunakan sebagai pendukung registrasi (contohnya, uji non-klinik dan klinik), termasuk perubahan proses atau peralatan yang kritis. Alasan perubahan harus dijelaskan termasuk Informasi yang relevan pada pembuatan bets zat aktif selama pengembangan, seperti nomor bets, ukuran bets produksi dan penggunaan (contohnya stabilitas, bahan pembanding non-klinik) 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 non-klinik dalam modul lain dapat disertakan untuk melengkapi evaluasi pengaruh perubahan proses pembuatan pada zat aktif dan obat jadi yang terkait.

Referensi Pedoman *ICH*: Q6B.

S3 Karakterisasi/Spesifikasi**S3.1 Elusidasi dari struktur dan Karakterisasi****Zat aktif baru:**

Konfirmasi struktur berdasarkan rute sintesis dan analisis spektrum, informasi mengenai potensi terjadinya isomerisme, identifikasi stereo kimiawi, atau potensi untuk pembentukan polimorf harus dicantumkan.

Referensi Pedoman *ICH*: Q6A.

Produk Biologi:

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

Referensi Pedoman *ICH*: Q6B.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S3.2 Bahan Pengotor

Informasi bahan pengotor perlu dicantumkan

Referensi Pedoman *ICH*: Q3A, Q3C, Q5C, Q6A dan Q6B.

Obat Copy:

Persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S4 Pengujian Zat Aktif

Perlu dicantumkan:

- Spesifikasi dan justifikasi dari spesifikasi.
- Ringkasan metode analisis dan validasi.

S 4.1 Spesifikasi

Informasi rinci spesifikasi, pengujian, dan kriteria penerimaan, zat aktif perlu dicantumkan.

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q6A.

Produk Biologi:

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

Referensi Pedoman *ICH*: Q6B.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Spesifikasi zat aktif sesuai Farmakope. Spesifikasi tersebut harus disebutkan apakah berdasarkan CoA dari produsen atau berdasarkan pengujian oleh pendaftar.

S4.2 Prosedur analisis

Prosedur analisis yang digunakan untuk pengujian zat aktif harus rinci agar dapat digunakan oleh laboratorium lain untuk pengujian ulang.

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q2A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S4.3 Validasi Prosedur Analisis

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

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

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q2A dan Q2B; Produk Biologi: Q6B.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Dipersyaratkan hanya untuk metode non-Farmakope.

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

S4.4 Analisis Bets

Uraian analisis bets dan hasil analisis perlu dicantumkan.

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

S4.5 Justifikasi spesifikasi

Justifikasi penetapan spesifikasi zat aktif perlu dicantumkan.

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

S5 Baku Pembanding

Informasi mutu baku pembanding atau bahan baku yang digunakan untuk pengujian zat aktif, perlu dicantumkan

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S6 Spesifikasi dan pengujian kemasan**Obat Baru dan Produk Biologi:**

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

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

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

S7 Stabilitas**Ringkasan Stabilitas dan Kesimpulan**

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

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

Protokol Stabilitas Paska Pemasaran dan Komitmen Stabilitas

Protokol uji stabilitas paska pemasaran dan Komitmen untuk melakukan uji stabilitas sampai masa edar obat.

Referensi Pedoman *ICH*: Q1A (R2) dan Q5C.

Data Stabilitas

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

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

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Data stabilitas dari produsen atau informasi lain yang setara.

P OBAT**P1 Pemerian dan Formula**

Uraian dan komposisi obat harus dicantumkan, seperti:

- Bentuk sediaan;

- Komposisi lengkap, jumlah tiap bahan baku dalam satu betas 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.

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

P2 Pengembangan Produk

P2.1 Informasi Studi Pengembangan

Obat dengan zat aktif baru dan Produk Biologi:

Bagian Pengembangan Farmasetika memberikan informasi dan data hasil studi pengembangan yang dilakukan untuk memastikan bahwa bentuk sediaan, formulasi, proses pembuatan, sistem kemasan, atribut mikrobiologi dan cara pemberian sesuai dengan tujuan penggunaan obat yang didaftarkan. Studi tersebut berbeda dari pengujian rutin yang dilakukan sesuai spesifikasi obat. Bagian ini juga harus mengidentifikasi dan menggambarkan formulasi dan atribut proses (parameter klinik) yang dapat mempengaruhi keterulangan betas, 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 non-klinik.

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

P 2.2 Komponen Obat

P 2.2.1 Zat Aktif

Obat dengan zat aktif baru dan Produk Biologi:

Kompatibilitas zat aktif obat dengan zat tambahan 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 zat tambahan dan karakteristik fisikokimia zat aktif yang dapat mempengaruhi mutu obat seperti kadar air, kelarutan, distribusi ukuran partikel, polimorf atau bentuk padat harus dijelaskan pada bagian ini. Hal yang sama juga untuk sediaan kombinasi.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Informasi sesuai data literatur.

P 2.2.2 Zat tambahan

Pemilihan zat tambahan seperti yang tercantum pada butir P1, konsentrasi dan karakteristik yang mempengaruhi tampilan obat jadi, harus dijelaskan sesuai dengan fungsinya masing-masing.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Informasi sesuai data literatur.

P 2.3 Obat

P 2.3.1 Pengembangan Formula

Ringkasan informasi pengembangan formula obat harus mempertimbangkan cara pemberian obat sesuai dengan tujuan penggunaannya. Perbedaan antara formulasi klinik dan formulasi (contohnya komposisi) seperti disebutkan pada butir P1 dan P2 harus dijelaskan. Hasil studi ekivalensi terbanding (jika diperlukan) *in vitro* (contohnya uji disolusi) dan *in vivo* (contohnya bioekivalensi) harus dijelaskan.

P 2.3.2 Overages

Overages dalam formulasi yang dicantumkan pada butir P1 harus dijelaskan.

P 2.3.3 Sifat Fisikokimia dan Biologi

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

P 2.4 Pengembangan Proses Pembuatan

Pemilihan dan optimasi proses pembuatan yang tercantum dalam butir P 3.2 terutama pada tahap kritis harus dijelaskan. Metode sterilisasi harus dijelaskan dan diberikan justifikasinya jika diperlukan.

Perbedaan antara proses pembuatan bets obat yang digunakan untuk uji klinik pivotal dan proses yang disebutkan pada butir P 3.2 yang dapat mempengaruhi khasiat obat perlu dicantumkan.

Obat Copy: mengacu kepada P.3.2.

P 2.5 Sistem Kemasan

Kesesuaian sistem kemasan yang digunakan untuk penyimpanan, transportasi (pengiriman) dan penggunaan obat harus dijelaskan. Penjelasan menyangkut hal-hal seperti pemilihan bahan kemasan, perlindungan terhadap pengaruh kelembaban dan cahaya, kompatibilitas antara bahan kemasan dan obat termasuk interaksi obat dengan kemasan, leaching, keamanan bentuk kemasan dan kinerja alat kesehatan yang mengandung obat untuk pemberian berulang.

P 2.6 Atribut Mikrobiologi

Atribut mikrobiologi dari sediaan perlu dicantumkan termasuk alasan untuk tidak melakukan uji batas mikroba pada sediaan non steril, dan 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.

P 2.7 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 penandaan.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Data literatur dapat digunakan.

P 3 Prosedur Pembuatan

P 3.1 Formula Bets

Formula harus mencantumkan nama dan jumlah/kuantitas zat aktif obat dan zat tambahan yang digunakan termasuk bahan yang hilang selama proses pembuatan.

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

Referensi Pedoman *ICH*: Produk Biologi: Q6B.

P 3.2 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).

P 3.3 Kontrol terhadap Tahapan Kritis dan Produk Antara

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

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

Referensi Pedoman *ICH*: Q2A, Q2B, Q6A dan Q6B.

P 3.4 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).

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

ASEAN Guideline on process validation

P 4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Zat Tambahan

P 4.1 Spesifikasi

Spesifikasi zat tambahan.

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P 4.2 Metode Analisis

Metode analisis yang digunakan untuk pengujian zat tambahan dicantumkan jika diperlukan.

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q2A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P4.3 Zat tambahan bersumber dari hewan dan/atau manusia

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

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

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P 4.4 Zat Tambahan Baru

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

P 5 Spesifikasi dan Metode Pengujian Obat**P 5.1 Spesifikasi**

Spesifikasi obat harus dicantumkan.

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

P 5.2 Metode Analisis

Metode analisis yang digunakan untuk pengujian obat harus dicantumkan

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q2A ; Produk Biologi: Q6B.

P 5.3 Laporan Validasi Metode Analisis

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

Referensi Pedoman *ICH*: Obat Baru: Q2A dan Q2B; Produk Biologi: Q6B.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

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

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

P 5.4 Analisis Bets

Uraian bets dan hasil analisis bets perlu dicantumkan.

Produk Biologi:

Uraian (termasuk besar bets, asal dan penggunaan) dan hasil uji semua bets yang

relevan (contohnya non-klinik, pilot untuk uji klinik, *scale-up*, dan jika ada bets skala produksi) yang digunakan untuk menetapkan spesifikasi dan mengevaluasi konsistensi pada proses pembuatan perlu dicantumkan.

Referensi Pedoman ICH: Obat baru: Q3A, Q3C, dan Q6A; Produk Biologi: Q6B; Obat copy: mengacu kepada P.3.4, P.3.2.

Obat Copy dan Variasi Major:

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

P 5.5 Karakterisasi Zat Pengotor

Bila informasi karakterisasi zat pengotor tidak/belum dicantumkan pada butir S 3.2. Bahan Pengotor, maka perlu dicantumkan pada bagian ini.

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

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P 5.6 Justifikasi Spesifikasi

Justifikasi penetapan spesifikasi obat perlu diberikan.

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

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P 6 Baku Pembanding

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

Referensi Pedoman ICH: Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P 7 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). Untuk metode non-Farmakope disertai validasi yang sesuai.

Uraian singkat mengenai komponen kemasan sekunder non-fungsional (contohnya, alat yang tidak memberikan proteksi tambahan atau alat bantu pemberian obat) dicantumkan.

Untuk Komponen kemasan sekunder fungsional harus ada informasi tambahan tersebut.

Informasi yang dicantumkan harus sesuai pada P2.

P 8 Stabilitas

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

Ringkasan Stabilitas dan Kesimpulan**Obat dengan zat aktif baru dan Produk Biologi:**

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

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

Obat Copy, Variasi Major, Variasi Minor:

ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product.

Protokol Stabilitas Pasca Pemasaran dan Komitmen Uji Stabilitas

Protokol stabilitas pasca pemasaran dan komitmen pelaksanaan uji stabilitas perlu diberikan

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

Obat Copy:

ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product.

Data Stabilitas

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

Referensi:

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

P 9 Bukti Ekivalensi**Persyaratan untuk Obat Copy dan Variasi Major:**

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

Referensi:

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

SUB BAGIAN C: DAFTAR REFERENSI

Daftar referensi harus disertakan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

LAMPIRAN IX
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI
NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

BAGIAN III: DOKUMEN NONKLINIK

Dokumen nonklinik terdiri dari Tinjauan Studi Nonklinik (*nonclinical overview*), Ringkasan dan Matriks Studi Nonklinik (*Nonclinical written and tabulated summaries*), dan Laporan Lengkap Studi Nonklinik (*Nonclinical study reports*).

Tujuan utama Ringkasan dan Matriks Studi Nonklinik adalah untuk memberikan sinopsis yang faktual dan komprehensif dari data nonklinik. Pada saat pengajuan registrasi obat (mis. zat aktif baru) dokumen nonklinik yang harus diserahkan berupa tinjauan, ringkasan dan matriks studi nonklinik, sedangkan laporan lengkap studi nonklinik hanya jika dipersyaratkan. Dokumen nonklinik tidak dipersyaratkan untuk obat copy.

SUB BAGIAN A: TINJAUAN NONKLINIK

Tinjauan Nonklinik harus memberikan analisis informasi yang terintegrasi. Tinjauan Nonklinik tidak melebihi sekitar 30 halaman.

1. Aspek Umum

Tinjauan 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 nonklinik harus mencantumkan pembahasan mengenai strategi pengujian 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.

Kecuali untuk Produk Biologi, 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 pengaruh perbedaan dalam struktur kimia, bentuk kiral dan profil kemurnian antara senyawa yang digunakan pada studi nonklinik dan produk obat yang akan dipasarkan. Untuk produk bioteknologi, perbandingan bahan yang digunakan pada studi nonklinik dan klinik serta yang diajukan untuk dipasarkan harus dievaluasi. Jika suatu obat menggunakan zat tambahan baru, evaluasi informasi mengenai keamanan zat tambahan tersebut harus diberikan.

Perlu dipertimbangkan sifat-sifat produk terkait dan literatur ilmiah yang relevan. Jika literatur ilmiah terpublikasi digunakan sebagai pengganti studi yang dilakukan oleh pendaftar, harus ditunjang dengan justifikasi terhadap desain studi dan perbedaan dari pedoman. Informasi mutu betas dari zat aktif obat yang digunakan dalam studi ini harus dijelaskan.

Rujukan dalam Tinjauan Nonklinik pada Matriks Studi dengan format berikut (Tabel X.X, Nomor Laporan/Studi).

2. Isi dan Struktur Format

Tinjauan nonklinik harus ditampilkan sesuai dengan urutan sebagai berikut:

Tinjauan Nonklinik

1. Tinjauan Strategi Studi Nonklinik.
2. Farmakologi
3. Farmakokinetik
4. Toksikologi
5. Tinjauan Terintegrasi 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 menggunakan 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 ketidakkonsistenan 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 diperhitungkan.
- Fertilitas, perkembangan embriofetal, toksisitas pra- dan pascalahir
- Studi pada hewan muda
- Akibat dari penggunaan sebelum dan selama masa kehamilan, selama menyusui dan selama perkembangan anak
- Toleransi lokal
- Studi toksisitas lain dan / atau studi untuk memperjelas masalah khusus

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

Ekstrapolasi data dari hewan ke manusia harus mempertimbangkan:

- Spesies hewan yang digunakan
- Jumlah hewan yang digunakan
- Rute pemberian obat
- Dosis yang digunakan
- Durasi perlakuan atau durasi studi

- Dosis NOAEL (*No Observed Adverse Effect Levels*) dan dosis toksik pada hewan, dan kaitannya dengan dosis maksimum yang direkomendasikan pada manusia. Tabel atau gambar yang menggambarkan 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 terintegrasi 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 (yakni seperti yang dijelaskan dalam penandaan).

SUB BAGIAN B: RINGKASAN DAN MATRIKS STUDI NONKLINIK

1. Ringkasan Nonklinik

1.1 Pendahuluan

Pedoman ini bertujuan untuk membantu menyiapkan ringkasan farmakologi, farmakokinetik, dan toksikologi nonklinik dalam format yang sesuai. Pedoman ini tidak bertujuan untuk menyarankan studi yang dipersyaratkan, tetapi hanya menjelaskan format yang sesuai untuk data nonklinik.

Urutan dan isi dari bagian Ringkasan Nonklinik diuraikan dibawah ini. Perlu diingat bahwa tidak ada pedoman yang dapat mencakup semua kejadian, dan rasional serta fokus yang jelas pada pemenuhan persyaratan regulator merupakan pedoman terbaik dalam menyusun dokumen. Oleh karena itu, bila diperlukan pendaftar dapat memodifikasi format untuk menampilkan informasi sebaik mungkin dan untuk membantu memahami dan mengevaluasi hasil.

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

Pada bagian Pembahasan dan Kesimpulan, informasi antar studi dan antar spesies harus terintegrasi, serta paparan pada hewan uji harus terkait dengan paparan pada manusia yang mendapatkan dosis maksimal yang akan digunakan.

1.2 Tampilan Umum

Urutan Tampilan 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-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
- Mammalia lainnya
- Selain mammalia

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 Nonklinik sebagian besar terdiri dari narasi, beberapa informasi lebih efektif dan / atau lebih dapat dikomunikasikan dengan ringkas dengan menggunakan tabel atau gambar.

Agar lebih fleksibel dalam menentukan struktur yang optimal untuk ringkasan non klinik, tabel dan gambar dapat disisipkan di antara narasi. Sebagai alternatif, tabel dan gambar dapat dikelompokkan pada akhir setiap Ringkasan Nonklinik.

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

Panjang Ringkasan Nonklinik

Meskipun tidak ada batasan formal untuk panjang Ringkasan Nonklinik, tetapi panjang total Ringkasan Nonklinik yang direkomendasikan umumnya 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 mengenalkan penilai kepada obat dan penggunaan klinis yang diusulkan untuk obat tersebut. Elemen utama berikut ini 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

Temuan-temuan penting dari studi farmakologi harus diringkas secara singkat menjadi dua sampai tiga halaman. Bagian ini sebaiknya dimulai dengan gambaran singkat data farmakologi, yang menunjuk adanya aspek-aspek 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 dengan singkat pada bagian ini.

2.2.1.6 Pembahasan dan Kesimpulan

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

2.2.1.7 Tabel dan Gambar

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

2.2.2 Matriks Studi Farmakologi (lihat Daftar Matriks Studi)

2.3. Farmakokinetik

2.3.1 Ringkasan

Urutan Ringkasan Farmakokinetik sebagai berikut:

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

2.3.1.1. Ringkasan singkat

Temuan-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 antar-spesies)

Data berikut harus diringkas pada bagian ini:

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

2.3.1.6 Ekskresi

Data berikut harus diringkas pada bagian ini:

- Rute dan jumlah ekskresi
- Eksresi dalam air susu

2.3.1.7 Farmakokinetik Interaksi Obat

Apabila studi telah dilakukan, maka studi farmakokinetik interaksi obat non klinik (*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 non klinik (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 dengan sangat singkat, 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-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 singkat dengan urutan sebagai berikut:

- Sistem sel non-mamalia 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 urutan sebagai berikut, dengan memberikan penjelasan singkat perihal metodologi dan penekanan terhadap temuan-temuan penting:

2.4.1.6.1 Fertilitas dan Perkembangan Embrionik Awal

2.4.1.6.2 Perkembangan Embrio-Janin

2.4.1.6.3 Perkembangan Pranatal dan Pascalahir

2.4.1.6.4 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 diseluruh 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* dibuat dalam format yang diberikan dalam pedoman ini. Pendaftar dapat memodifikasi format, jika diperlukan, agar penyajian informasi sebaik mungkin dan dapat membantu pemahaman dari evaluasi hasil.

Pedoman ini tidak dimaksudkan untuk menunjukkan studi apa yang dipersyaratkan, tetapi hanya sebagai saran bagaimana mentabulasi hasil studi yang telah dilakukan. Jika perlu, pendaftar dapat menambah atau menghapus beberapa item 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 *template* untuk digunakan dalam membuat tabel. *Template* berisi bercatatan yang dicetak miring untuk memberi petunjuk pada pembuatannya (informasi yang dicetak miring harus dihapus ketika tabel dibuat). Akan tetapi, tetap menjadi tanggung jawab pendaftar untuk memutuskan cara penyajian data yang terbaik untuk setiap produk. Harus diingat bahwa tinjauan ringkasan Matriks Studi bersama dengan Ringkasan merupakan tinjauan utama dari informasi nonklinik. Penyajian data dengan menggunakan format *template* dan contoh yang diberikan, harus dipastikan bahwa tersedia 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 *template* yang sesuai dengan jenis studi tersebut.

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

SUB BAGIAN C : LAPORAN STUDI NONKLINIK

Laporan lengkap studi nonklinik mungkin tidak diperlukan kecuali jika dianggap perlu¹. Pedoman ini menyajikan format yang telah disepakati untuk pengaturan laporan nonklinik dalam *Common Technical Documents* untuk pendaftaran yang akan diserahkan kepada Badan POM. Pedoman ini tidak bertujuan untuk menunjukkan studi apa yang dipersyaratkan, tetapi hanya menunjukkan format yang sesuai untuk data nonklinik yang telah diperoleh.

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

1. Daftar Isi Laporan Studi Nonklinik

Daftar isi sebaiknya mencantumkan daftar semua Laporan Studi Nonklinik dan mencantumkan lokasi setiap laporan studi dalam *Common Technical Document*. Daftar isi laporan studi Nonklinik harus mencantumkan semua item numerik yang ada dalam pedoman CTD untuk mengidentifikasi semua komponen penting dari pendaftaran obat (misalnya 4.5.1 Fertilitas dan pengembangan embrionik awal) dan dilanjutkan sampai ringkasan laporan studi. Jadi setiap laporan studi harus diidentifikasi dalam daftar isi.

Ilustrasi Bagian dari Daftar Isi Laporan studi Nonklinik

1.1. Toksisitas Dosis-Berulang

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

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

¹ Di negara-negara anggota ASEAN lainnya, Laporan studi nonklinik mungkin tidak dibutuhkan untuk pendaftaran zat aktif baru (NCE), produk bioteknologi, atau variasi mayor lainnya jika Produk Inovator sudah didaftarkan dan disetujui untuk dipasarkan di negara-negara acuan.

Studi cc-cc : 30 hari studi toksisitas dosis berulang dengan Obat C pada anjing

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

1.2. Genotoksisitas

1.2.1. In vitro

Studi ee-eee: Uji Ames with obat C; dst.

2. Laporan Studi

Laporan studi harus disajikan dengan urutan berikut:

2.1 Farmakologi

2.1.1 Farmakodinamik Primer

2.1.2 Farmakodinamik Sekunder

2.1.3 Farmakologi Keamanan

2.1.4 Farmakodinamik Interaksi Obat

2.2 Farmakokinetik

2.2.1 Laporan Metode Analisis dan Validasi (bila laporan terpisah)

2.2.2 Absorpsi

2.2.3 Distribusi

2.2.4 Metabolisme (perbandingan antarspesies)

2.2.5 Ekskresi

2.2.6 Farmakokinetik Interaksi Obat

2.2.7 Studi Farmakokinetik Lain

2.3 Toksikologi

2.3.1 Toksisitas dosis tunggal (berdasarkan spesies, cara pemberian)

2.3.2 Toksisitas dosis berulang (berdasarkan spesies, cara pemberian, lama pemberian, termasuk evaluasi toksikokinetik penunjang)

2.3.3 Genotoksisitas

2.3.3.1 In vitro

2.3.3.2 In vivo (termasuk evaluasi toksikokinetik penunjang)

2.3.4 Karsinogenisitas (termasuk evaluasi toksikokinetik penunjang)

2.3.4.1 Studi Jangka Panjang (berdasarkan spesies, termasuk studi penentuan rentang dosis yang tidak dapat dimasukkan dalam toksisitas atau farmakokinetik dosis berulang).

2.3.4.2 Studi Jangka Pendek atau Jangka Menengah (termasuk studi penentuan rentang dosis yang tidak dapat dimasukkan dalam toksisitas atau farmakokinetik dosis berulang)

2.3.4.3 Studi-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 Pranal 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 Immunotoksisitas

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-Studi lain

SUB BAGIAN 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.

Daftar Tabel : template ringkasan nonklinik Matriks Studi**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 ke dalam 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 Non-Pivotal
- 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 Non-Pivotal
- 2.4.2.12 Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan: Fertilitas dan Pengembangan Embrionik Awal sampai implantasi (Pivotal)
- 2.4.2.13 Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan: Efek pada Pengembangan Embriofetal (Pivotal)
- 2.4.2.14 Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan: Efek pada Pengembangan Pra- dan Pascalahir, termasuk Fungsi Maternal (Pivotal)
- 2.4.2.15 Studi pada hewan muda^a
- 2.4.2.16 Toleransi Lokal
- 2.4.2.17 Studi Toksisitas Lain

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

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

The Common Technical Dossier - Data Nonklinik

2.2.2.1 Farmakologi

Tinjauan

Obat Uji : (1)

Jenis studiSistem ujiCara pemberianFasilitas PengujianNomor 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 diringkaskan*
 - (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)	Lokasi (3)
Jenis studi	Sistem Uji	Facilitas	
Absorpsi (2)		Pengujian	
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: _____ Obat uji : (1)
 No studi. _____ Halaman

Spesies _____
 Jenis kelamin (I/B)/ jumlah hewan _____ (4)
 Kondisi pemberian pakan _____
 Pembawa/formulasi _____
 Cara pemberian _____
 Dosis (mg/kg) _____
 Sampel (misal: darah, plasma, serum) _____
 Analit _____
 Penetapan Kadar (2) _____
 Parameter farmakokinetik _____

Informasi tambahan (3)

Catatan:

- (1) *International Nonproprietary Name (INN)*
- (2) *Misalnya: HPLC, LSC dengan senyawa berlabel ¹⁴C*
- (3) *Misalnya, narasi hasil secara singkat, perbedaan spesies, perbedaan jenis kelamin, keterkaitan dengan dosis, atau komentar khusus.*
- (4) *Satu kolom untuk setiap studi yang dilakukan. Sebagai perbandingan, informasi dosis maksimum yang direkomendasikan pada manusia harus dimasukkan.*

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

Obat Uji :

2.3.2.5 Farmakokinetik: Distribusi organ

CTD: Vol. Halaman

Format A

Obat Uji :
Lokasi dalam
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)
T (1) _____ T (2) _____ T (3) _____ T (4) _____

T(5) _____
Jaringan/ organ T 1/2

Informasi tambahan :

2.3.2.5 Farmakokinetik : Distribusi organ

CTD: Vol. Halaman

Alternatif Format B
 Obat Uji:
 Lokasi dalam
 No studi.

Spesies:

Jenis kelamin (J/B)/Jumlah hewan:

Kondisi pemberian pakan

Pembawa/formulasi:

Cara pemberian:

Dosis (mg/kg):

Radionuklida:

Aktivitas spesifik:

Analit/Penetapan Kadar (unit)

Waktu sampling:

Jaringan /organ	$\frac{C_t}{AUC}$	$t_{1/2}$	$\frac{C_t}{Kadar \cdot T/P^{-1}}$	Waktu <i>sampling</i> terakhir	$\frac{Kadar \cdot T/P^{-1}}{waktu}$
-----------------	-------------------	-----------	------------------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

Informasi tambahan.

1)/(Jaringan)/(Plasma)

2.3.2.6. Farmakokinetik : Ikatan Protein Plasma

Obat uji:

Sistem studi:

Target, sistem, dan metode uji:

Spesies

Konsentrasi yang diuji

Lokasi dalam CTD
% ikatan No studi

Volume

Halaman

Informasi tambahan :

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

Obat Uji : (2)

Lokasi dalam CTD: Vol. Halaman
No studi:

Transfer melalui placenta

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

Ekskresi ke dalam air susu

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:

2.3.2.8 Farmakokinetik: Studi Distribusi lain

Obat Uji :

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, foetus, kadar dalam janin)

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			No studi	Lokasi dalam CTD	
				Senyawa Induk	M1	M2		Vol	Halaman
Plasma	Plasma								
Urin	Urin								
Empedu	Empedu								
Feses	Feses								
	Plasma								
	Urin								
	Empedu								
	Feses								

Informasi tambahan:

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

2.3.2.10 Farmakokinetik: Metabolisme in vitro

Obat Uji: _____
Lokasi dalam CTD: _____ Vol. _____ Halaman _____
No. studi _____

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 di mana reaksi metabolisme terjadi).

2.3.2.12 Farmakokinetik: Induksi/Inhibisi Enzim Metabolisme Obat

Obat Uji:
Lokasi dalam CTD:
No. studi

Vol. Halaman

Catatan. Hanya Studi Nonklinik

Jenis studi:

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)													
Analiti													
Penetapan kadar													
Rute ekskresi													
(4)	Waktu 0 – T jam	Urin	Feses	Total	Urin	Feses	Total	Urin	Feses	Total	Urin	Feses	Total
No studi													
Lokasi dalam CTD													
Informasi													
tambahan: (2)													
Catatan:	(1)	<i>International Nonproprietary Name (INN)</i>											
	(2)	<i>Misalnya, narasi hasil secara singkat, perbedaan spesies, perbedaan jenis kelamin, keterkaitan dengan dosis, atau komentar khusus.</i>											
	(3)	<i>Harus ada satu kolom untuk setiap studi yang dilaksanakan. Sebagai bahan perbandingan, informasi dosis maksimum yang direkomendasikan pada manusia harus dimasukkan. Dapat dikombinasi dengan table Absorpsi (jika sesuai)</i>											
	(4)	<i>Rate lainnya (misalnya empedu, saluran nefas) harus ditambahkan (jika studi dilakukan).</i>											

2.3.2.14 Farmakokinetik: Ekskresi ke dalam empedu

Obat Uji:

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

2.3.2.15 Farmakokinetik: Interaksi Obat

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

Jenis studi:

Metode:

Tabel hasil:

Informasi tambahan:

2.3.2.16 Farmakokinetik: Studi Lain

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

Jenis studi:

Metode:

Tabel hasil:

Informasi tambahan:

2.4.2.1 Toksikologi		Gambaran		Obat Uji: (1)				
<u>Jenis Studi</u>	<u>Spesies dan Strain</u>	<u>Cara Pemberian</u>	<u>Lama Pemberian Obat</u>	<u>Dosis (mg/kg³)</u>	<u>Kepatuhan terhadap GLP</u>	<u>Fasilitas Pengujian</u>	<u>Nomor Studi</u>	<u>Lokasi Vol. Hal.</u>
Toksistas Dosis Tunggal	(2)							(3)
Toksistas Dosis berulang								
Genotoksistas								
Karsinogenistas								
Toksistas Reproduksi dan Pembangunan								
Toleransi Lokal								
Studi Toksistas lainnya								

- Catatan:*
- (1) *International Nonproprietary Name (INN).*
 - (2) *Harus ada satu baris untuk setiap laporan toksikologi, dengan urutan yang sama seperti CTD.*
 - (3) *Harus dicantumkan lokasi Laporan Teknis dalam CTD*
- a - *Kecuali jika disebutkan lain. Untuk toksistas dosis berulang, NOAEL tertinggi digaris bawah.*

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>

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 antar spesies, termasuk manusia.*

2.4.2.4 Toksikologi		Obat Aktif		Obat Uji (1)
<u>No. Batch</u>	<u>Kemurnian (%)</u>	<u>Kemurnian tertentu ()</u>	<u>Nomor Studi</u>	<u>Jenis Studi</u>
SPESIFIKASI YANG DIAJUKAN:				
(2)				(3)

Notes:

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

2.4.2.5 Toksisitas Dosis Tunggal (1)

Obat Uji: (2)

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

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

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

2.4.2.6. Toksikitas Dosis Berulang		Studi Nonpivotal (1)	Artikel uji: (2)
<u>Spesies / Strain</u>	Cara Pemberian (Pembawa / Formulasi)	Lama Pemberian	Dosis (mg/kg)
		Jenis kelamin dan Jumlah Perkelompok	NOAEL ^a (mg/kg)
			Temuan Penting
			Nomor Studi

Catatan: (1) Semua studi toksikitas 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 pasca dosis:

Lokasi pada CTD:

Vol. Hal.

Tanggal Dosis Pertama:

Cara Pemberian:

Pembawa/Formulasi:

Kepatuhan thd GLP:

Ciri-ciri Khusus:

NOAEL:

Dosis Harian (mg/kg)

0 (Kontrol)

Jumlah Hewan Uji

J: B:

J: B:

J: B:

J: B:

Toksikokinetik: AUC () (4)

J: B:

Temuan Penting

Mati atau dikorbankan

Berat Badan (%^a)

Konsumsi Makanan (%^a)

Konsumsi Air ()

Pengamatan Klinik

Optalmoskopi

Elektrokardiografi

(5)

(5)

(7) - Tidak ada temuan penting * - p<0.05 ** - p<0.01

+ Ringan

++ Sedang

+++ Berat

(6)

Pada akhir pemberian dosis: Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok perlakuan, dicantumkan persentase perbedaan dari kelompok kontrol.

a - Kemaknaan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan berdasarkan persentase perbedaan)

(Bersambung)

2.4.2.7 (1) Toksisitas Dosis Berulang	No. Studi: (Sambungan)					
Dosis Harian (mg/kg)	0 (Kontrol)					
Jumlah Hewan Uji:	J:	B:	J:	B:	J:	B:
Hematologi:						
Kimia Darah:						
Analisis Urin:						
Berat Organ ^a (%):						
<i>Gross pathology</i>						
Histopatologi:						
Pemeriksaan Tambahan:						
Evaluasi setelah pemberian obat:						
Jumlah yang Dievaluasi	(8) (9)					
- Tidak ada temuan penting.						
(7) * - p<0.05 ** - p<0.01						
a - Berat absolut dan relatif berbeda dari kontrol ke arah yang ditunjukkan. Angka menunjukkan persentase perbedaan untuk berat organ absolut.						

Catatan untuk Tabel 2.4.2.7

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

2.4.2.8 (1) Genotoksitas: In Vitro	Judul Laporan	Obat Uji: (2)
Uji untuk Induksi: Strain:	Jumlah Kadar Independen: Jumlah Replikasi Kultur:	Nomor Studi: Lokasi dalam CTD: Vol. Hal.
Sistem Metabolisme:	Jumlah Sel/Kultur yang Dianalisis:	Kepatuhan terhadap GLP: Tanggal Perlakuan:
Pembawa:	Untuk obat uji:	Untuk Kontrol Positif:
Perlakuan:		
Efek Sitotoksik:		
Efek Genotoksik:		
Aktivasi Metabolik	Obat Uji	Kadar atau Dosis ((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) Genotoksistas: In Vivo		Judul Laporan:		Obat Uji: (2)	
Uji untuk Induksi:		Jadwal Perlakuan:	No. studi.	Vol.	Hal.
Spesies/Strain:		Waktu Sampling:	Lokasi dalam CTD:		
Umur:		Cara Pemberian:			
Sel yang dievaluasi:		Pembawa/Formulasi:			Kepatuhan terhadap GLP: Tanggal Pemberian Obat:
Jumlah Sel yang Dianalisis/Hewan					
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) Karzinogenisitas	Judul Laporan	Obat Uji: (2)
Spesies/Strain: Umur Awal Studi: Tanggal Pemberian Dosis Pertama: Dasar Pemilihan Dosis Tinggi: (3) Ciri-ciri Khusus:	Lama Pemberian: Lama Postdose: Cara Pemberian: Pembawa/Formulasi:	No. Studi: Lokasi dalam CTD: Vol. Hal. Keperluan thd GLP:
Dosis Harian (mg/kg) Gender Toksikokinetik: AUC () (4) Jumlah Hewan Saat Awal: Mati/Dikorbankan: Dikorbankan pada Akhir: Bertahan Hidup (%): Berat Badan (% ^a): Konsumsi Makanan (% ^a):	0 (Kontrol) J: B:	J: B: J: B: J: B:
(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. Kemungkinan statistik berdasarkan pada data sebenarnya (bukan pada persentase perbedaan)	(Bersambung)	

2.4.2.10 (1) Karzinogenisitas

No Studi. (lanjutan)

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

Temuan penting:
Patologi *gross*
Histopatologi - Non-Neoplastik
Lesi

- Tidak ada temuan penting
- * - p<0.05 ** - p<0.01

Catatan untuk Tabel 2.4.2.10

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

2.4.2.11 Toksisitas reproduksi dan pengembangan

Studi Nonpivotal (1)

Obat Uji (2)

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

- Catatan:*
- (1) *Semua studi toksisitas reproduksi (termasuk semua studi penentuan rentang dosis yang relevan), selain dari studi yang disebutkan oleh M3 Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals, November 1997, harus diringas. Akan tetapi, studi pemeriksaan harus diringas menggunakan template yang lebih rinci.*
- (2) *International Nonproprietary Name (INN).*

2.4.2.12 (1) Toksikitas reproduksi dan pengembangan - Judul Laporan: Obat Uji : (2)

Fertilitas dan Pengembangan Embrio Awal

hingga implantasi (3)

Desain studi : Lama pemberian obat: J: No Studi

Spesies/Strain: Hari Kawin: (8) B:

Umur awal Studi: Hari Bagian-C:

Tanggal pemberian dosis pertama: Cara pemberian:

Ciri-ciri khusus: Pembawa/Formulasi:

NOAEL:

F₀ Jantan :

F₀ Betina :

F₁ *Litters*:

Dosis harian (mg/kg) 0 (Kontrol)

Jantan Toksikokinetik: AUC () (4)

Jumlah hewan yang dievaluasi

Jumlah hewan yang mati atau dikorbankan

Pengamatan klinis

Pengamatan nekropsi

Berat badan (%^a)

Konsumsi makanan (%^a)

Rerata jumlah hari sebelum kawin

Jumlah jantan yang kawin

Jumlah jantan yang subur

(5)

- Tidak ada temuan penting + Ringan ++ Sedang +++ Berat (6)

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

a - Setelah 4 minggu pemberian obat. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemungkinan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan). (bersambung)

2.4.2.12 (1) Toksisitas reproduksi dan pengembangan		No. Study	(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 Pra-implantasi		
	Rerata Jumlah <i>concepiuses</i> hidup		
	Rerata Jumlah Resorpsi		
	Jumlah <i>concepiuses</i> mati		
	% rerata kehilangan Pasca-implantasi		
-	Tidak ada temuan penting.	+ Ringan	++ Sedang
(7)*	- p<0.05 ** - p<0.01		+++ Berat
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).		(6)

Catatan untuk tabel 2.4.2.12, 2.4.2.13 dan 2.4.2.14

- (1) Jika terdapat banyak studi jenis ini, tabel harus diberi nomor secara berurutan (misal, 2.4.2.12A, 2.4.2.12B, 2.4.2.13A, 2.4.2.13B).
- (2) *International Nonproprietary Name (INN)*
- (3) Jika digunakan desain studi yang dimodifikasi, tabel harus disesuaikan
- (4) *AUC kadar tunak, C_{max}, atau informasi toksikokinetik lain yang mendukung studi. Jika informasi berasal dari studi yang terpisah, nomor studi harus dicantumkan dalam catatan kaki.*
- (5) **PRESENTASI HASIL DAPAT DILIHAT PADA TEMPLATE 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 : Species / Strain : Umur awal studi: Tanggal pemberian dosis pertama: Ciri-ciri khusus : NOAEL Fo Betina: F1 Litters:	Lama pemberian obat: Hari Kawin: (8) Hari Bagian-C: Cara pemberian: Pembawa/Formulasi:	No Studi. Lokasi dalam CTD: Vol. Hal. Kepatuhan terhadap GLP:
Dosis harian (mg/kg)	0 (Kontrol)	
<i>Dams / Does:</i> Toksikokinetik: AUC () (4)		
Jumlah hewan hamil Jumlah hewan mati atau dikorbankan Jumlah aborti atau Total Resopsi Litter (5) Pengamatan klinis Pengamatan nekropsis Berat badan (% ^a) Konsumsi makanan (% ^a) Rerata jumlah <i>Corpora Lutea</i> Rerata jumlah implantasi Rerata % kehilangan pra-implantasi - 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. Kemungkinan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan) (Bersambung)		
2.4.2.13 (1) Toksikitas Reproduksi dan Pengembangan	No. Studi. (Bersambung)	
<i>Dosis Harian (mg/kg)</i>	0 (Kontrol)	

Liters:

- Jumlah *Liter* yang dievaluasi
- Jumlah Janin Hidup
- Rerata jumlah Resorpsi
- Jumlah *Liter* dengan Janin Mati
- Rerata % Kehilangan Pasca implantasi
- Rerata Berat Badan Janin (g)
- Rasio Jenis Kelamin Janin
- Kelainan Janin:
 - External Gross*
 - Anomali Viseral
 - Anomali Rangka
 - Total Janin yang terpengaruh (*Liter*)
- 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 Pasca Kelahiran, Termasuk Fungsi Maternal (3)	Judul Laporan: Obat Uji: (2)
Desain Studi:	Lama Pemberian Obat: No. Studi
Spesies / Galur:	Hari Kawin: (8)
Usia Awal Studi	Cara Pemberian: Lokasi dalam CTD: Vol. Hal.
Tanggal Pemberian Dosis Pertama:	Pembawa/Formulasi: Liter yang terkumpul/ Tidak
Ciri-ciri Khusus: <i>NOAEL</i>	Liter yang terkumpul/ Tidak
F0 Betina:	Kepatuhan terhadap GLP:
F1 Jantan:	
F1 Betina:	
<u>Dosis Harian (mg/kg)</u>	<u>0 (Kontrol)</u>
<u>Fo Betina:</u>	
Toksikokinetik: AUC () (4)	
Jumlah yang Hamil	
Jumlah yang Mati atau dikorbankan	
Jumlah Aborsi atau Total Resorpsi <i>Litter</i>	
Pengamatan Klinik	
Pengamatan Nekropsi	(5)
Berat Badan saat Hamil (% ^a)	
Berat Badan saat Laktasi (% ^a)	
Konsumsi Makanan saat Hamil (% ^a)	
Konsumsi Makanan saat Laktasi (% ^a)	
Rerata lama Kehamilan (hari)	
Kelahiran yang Abnormal	
<p>- Tidak ada temuan yang penting. + Ringan ++ Sedang +++ Berat (6) G = Hari Kehamilan L = Hari Laktasi</p> <p>(7)* - p<0.05 ** - p<0.01</p> <p>a - Pada akhir kehamilan atau laktasi. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemungkinan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan) (Bersambung)</p>	

Dosis Harian (mg/kg)

0 (Kontrol)

F1 Litter:
Sebelum disapih

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

F1 Jantan:
Setelah disapih

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

- Tidak ada temuan yang penting + Ringan ++ Sedang +++ Berat (6)
 (7) * - p<0.05 ** - p<0.01
 a - Sejak lahir sampai disapih
 b - Sejak disapih sampai kawin
 c - Pada akhir periode setelah disapih. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemungkinan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan) (Bersambung)

2.4.2.14 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan

No. Studi (Lanjutan)

Dosis Harian (mg/kg)0 (Kontrol)

F1 Betina:
Setelah disapih

Jumlah Anak Setelah Disapih yang Dievaluasi
Jumlah yang Mati atau Dikorbankan
Pengamatan Klinik
Perubahan Berat Badan Sebelum kawin^a (g)
Perubahan Berat Badan saat Hamil (g)
Konsumsi Makanan Sebelum Kawin (%^b)
Konsumsi Makanan Saat Hamil (%^b)
Rerata Usia Patensi Vagina (Hari)
Fungsi Sensorik
Aktivitas Motorik
Kemampuan belajar dan mengingat
Rerata Jumlah Hari Sebelum Kawin
Jumlah Betina dengan Positif Sperma
Jumlah Betina yang Hamil
Rerata Jumlah *Corpora Lutea*
Rerata Jumlah Implantasi
Rerata % Kehilangan Pre-implantasi

F2 Litter:

Rerata jumlah Zigot yang hidup/*Litter*
Rerata Jumlah Resorpsi
Jumlah *Litter* dengan zigot mati
Jumlah zigot mati
Rerata % kehilangan Pasca Implantasi
Berat Badan Janin (g)
Rasio Jenis Kelamin janin (% jantan)
Anomali Janin

- Tidak ada temuan yang penting. + Ringan ++ Sedang +++ Berat (6)
- (7)* - p<0.05 ** - p<0.01
- a - Sejak disapih sampai kawin
- b - Pada akhir periode premening atau kehamilan. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemungkinan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan) (Bersambung)

2.4.2.16 Toleransi Lokal (1)		Obat Uji: (2)		
Spesies/ <u>Galur</u>	Cara <u>Pemberian</u>	Dosis <u>(mg/kg)</u>	Jenis Kelamin dan <u>Jumlah per Kelompok</u>	Temuan yang <u>Bermakna</u>
				<u>Nomor Studi</u>

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

2.4.2.17 Studi Toksisitas Lokal (1)		Obat Uji: (2)		
Spesies/ <u>Galur</u>	Cara <u>Pemberian</u>	Lama <u>Pemberian Obat</u>	Dosis <u>(mg/kg)</u>	Jenis Kelamin dan <u>Jumlah per Kelompok</u>
				<u>Temuan yang Bermakna</u>

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

KUSTANTINAH

LAMPIRAN X
KEPUTUSAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI
NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011
TENTANG
KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

BAGIAN IV: DOKUMEN STUDI 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*).

SUB BAGIAN 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 akan mengacu pada data registrasi yang ada dalam Ringkasan 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 terutama digunakan oleh Badan POM untuk menelaah bagian klinik suatu proses registrasi obat. Tinjauan ini juga menjadi referensi yang berguna untuk temuan klinik keseluruhan bagi penilai yang terlibat dalam menelaah bagian lain dari suatu proses registrasi obat. Tinjauan Studi Klinik menyajikan kekuatan dan keterbatasan program pengembangan dan hasil studi, menganalisis manfaat dan risiko penggunaan produk obat dan menjelaskan bagaimana hasil studi menunjang bagian penting informasi obat.

Untuk mencapai tujuan tersebut Tinjauan Studi Klinik haruslah:

- Menggambarkan dan menjelaskan pendekatan keseluruhan terhadap pengembangan klinik suatu produk obat, termasuk keputusan desain studi.
- Menilai mutu desain dan kinerja studi, termasuk pernyataan mengenai kepatuhan terhadap Cara Uji Klinik yang Baik.
- Memberikan Tinjauan singkat mengenai temuan klinik, termasuk keterbatasan penting (misalnya, kurangnya perbandingan dengan pembanding aktif yang relevan, atau tidak adanya informasi tentang beberapa populasi subyek, 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 untuk disetujuinya suatu pengajuan, dan menjelaskan rencana untuk mengatasinya.
- Menjelaskan dasar dari aspek-aspek penting atau tidak biasa dari informasi obat.

Tinjauan Studi Klinik umumnya merupakan dokumen singkat (sekitar 30 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 RINCI ISI SUB BAGIAN TINJAUAN STUDI KLINIK

1. Alasan Pengembangan Obat

Pembahasan tentang alasan pengembangan haruslah:

- Mengidentifikasi kelas farmakologi obat.
- Menggambarkan kondisi patofisiologi/ klinik tertentu yang dimaksudkan untuk diobati, dicegah, atau didiagnosis oleh produk obat (indikasi target).
- Merangkum latar belakang ilmiah yang menunjang penelitian produk obat untuk indikasi-indikasi yang (telah) diteliti.
- Menjelaskan secara singkat program pengembangan klinik obat, termasuk studi klinik yang sedang berlangsung dan sedang direncanakan dan dasar keputusan untuk mengajukan registrasi pada saat ini.
- Mencatat dan menjelaskan kesesuaian atau kurangnya kesesuaian dengan pendekatan riset standar masa kini mengenai desain, pelaksanaan dan analisis studi. Literatur terpublikasi yang relevan harus dirujuk. Pedoman regulasi dan saran (setidaknya dari negara di mana Tinjauan Studi Klinik ini diajukan) diidentifikasi, disertai pembahasan tentang bagaimana saran tersebut diterapkan. Dokumen saran formal (misalnya, catatan pertemuan resmi, pedoman resmi, surat dari otoritas regulasi terkait) dirujuk, dan dicantumkan dalam bagian referensi dalam Laporan Studi Klinik

2. Tinjauan Biofarmasetika

Tujuan bab ini adalah menyajikan analisis kritis dari setiap isu penting terkait dengan 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 formulasi yang digunakan dalam uji klinik, dan pengaruh makanan terhadap paparan).

3. Tinjauan Farmakologi Klinik

Tujuan bagian ini adalah menyajikan analisis kritis terhadap farmakokinetik (PK), farmakodinamik (PD), dan data *in vitro* yang terkait dalam ACTD. Analisis ini mempertimbangkan semua data yang relevan dan menjelaskan mengapa dan bagaimana data tersebut mendukung kesimpulan yang diambil. Penekanan harus diberikan pada hasil yang tidak biasa dan hal yang berpotensi menjadi masalah, atau catatan tentang kurangnya hal-hal tersebut. Bagian ini harus membahas:

- Farmakokinetik (PK), misalnya perbandingan PK pada subyek sehat, subyek, 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); angka dan tingkat 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 perbedaan genetik yang mungkin dalam respon.
- Interpretasi hasil dan implikasi penelitian imunogenisitas, penelitian mikrobiologi klinik, atau penelitian PD yang khusus untuk golongan obat lain.

4. Tinjauan Khasiat

Tujuan bagian ini adalah untuk menyajikan sebuah analisis kritis terhadap data klinik yang berkaitan dengan khasiat produk obat dalam populasi yang dimaksudkan. Analisis ini harus mempertimbangkan semua data yang relevan, baik positif maupun negatif, dan harus menjelaskan mengapa dan bagaimana data tersebut menunjang indikasi yang diajukan dan informasi obat. Studi-studi yang dianggap relevan untuk evaluasi khasiat diidentifikasi, dan harus dicantumkan alasan mengapa studi yang cukup dan berpembanding baik tidak dianggap relevan. Studi yang dihentikan secara prematur dicatat dan dipertimbangkan dampaknya.

Hal-hal berikut harus dipertimbangkan:

- Gambaran populasi subyek yang relevan, termasuk gambaran demografis, stadium penyakit, setiap kovariat yang berpotensi penting lainnya, setiap populasi subyek penting yang dikeluarkan dari studi yang penting, serta partisipasi anak-anak dan lansia (ICH E11 dan E7). Perbedaan antara populasi yang diteliti dengan populasi yang diharapkan dapat menerima obat setelah pemasaran harus dibahas.
- Implikasi dari desain studi, termasuk pemilihan subyek, durasi studi, serta pemilihan *endpoint* dan kelompok pembanding. Perhatian khusus harus diberikan untuk *endpoint* dengan pengalaman terbatas. Penggunaan *endpoint* pengganti harus dijustifikasi. Validasi dari setiap skala yang digunakan harus dibahas.

- Pada penelitian non-inferioritas yang digunakan untuk menunjukkan khasiat, bukti harus menunjang penentuan bahwa penelitian tersebut memiliki sensitivitas penetapan kadar dan menjustifikasi pilihan margin non-inferioritas (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 sub-kelompok subyek 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 sub-kelompok subyek yang berbeda (ICH E4).
- Pada produk-produk yang ditujukan untuk penggunaan jangka panjang, temuan tentang 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.
- Jika tergantung pada *surrogate endpoint*, sifat dan besarnya manfaat klinik yang diharapkan dan justifikasinya.
- Khasiat pada populasi khusus. Jika khasiat diklaim dengan data klinik yang tidak memadai dalam populasi, harus disediakan penunjang untuk ekstrapolasi khasiat dari pengaruh pada populasi umum.

5. Tinjauan Keamanan

Tujuan bagian ini adalah untuk menyajikan analisis kritis ringkas tentang data keamanan, mencatat bagaimana hasilnya dapat menunjang dan menjustifikasi 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 harus dijelaskan.
- 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 harus dipertimbangkan.
- Sifat populasi subyek dan luasnya pemaparan, baik untuk obat uji maupun perlakuan pembandingan. Keterbatasan *database* keamanan, misalnya berkaitan dengan kriteria inklusi / eksklusi dan demografi subyek yang diteliti dipertimbangkan, dan implikasi pembatasan-pembatasan ini berkenaan dengan prediksi keamanan produk di pasar dibahas secara eksplisit.

- Efek yang tidak diinginkan, yang lazim dan tidak serius, dengan mengacu pada matriks kejadian dengan obat uji dan dengan pembanding dalam Ringkasan Studi Klinik. Pembahasan harus singkat, terfokus 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). Matriks yang relevan harus disesuaikan dengan Ringkasan Studi Klinik. Bagian ini harus membahas jumlah mutlak 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 perlakuan pembanding. Setiap kesimpulan tentang hubungan kausal dengan obat harus disajikan. Temuan laboratorium yang merefleksikan kemungkinan efek medis yang serius harus dipertimbangkan.
- Persamaan dan perbedaan dalam hasil antar penelitian, dan pengaruhnya terhadap interpretasi data keamanan.
- Perbedaan dalam angka KTD dalam sub-kelompok 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

Tujuan bagian ini adalah untuk menyatukan 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 praktek klinik. Selain itu, implikasi dari setiap penyimpangan dari saran regulatori atau pedoman dan setiap keterbatasan data harus dibahas di sini. Penilaian ini mencakup aspek-aspek penting dari Informasi Obat yang diajukan. Bagian ini sebaiknya 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; dan bagian ini sebaiknya juga menjelaskan letak obat di dalam *armamentarium of treatments* untuk indikasi yang diajukan. Jika ada risiko terhadap individu selain penerima obat, risiko ini harus dibahas (misalnya, risiko munculnya *strain* bakteri yang resisten terhadap obat dengan meluasnya penggunaan antibiotik untuk penyakit ringan). Analisis pada bagian sebelumnya tidak perlu dibahas lagi di sini. Bagian ini dapat disingkat

jika tidak ada masalah khusus dan obat termasuk ke dalam kelas terapi farmakologi yang umum.

Analisis manfaat dan risiko secara umum dapat dipersingkat, tetapi harus mengambil kesimpulan penting dan isu mengenai hal-hal berikut:

- Khasiat obat untuk setiap indikasi yang diajukan.
- Temuan keamanan yang bermakna dan langkah-langkah yang dapat meningkatkan keamanan.
- Hubungan dosis-respon dan dosis-toksitas, rentang dosis optimal dan regimen dosis.
- Khasiat dan keamanan di sub-populasi, misalnya yang ditentukan oleh umur, jenis kelamin, kelompok etnis, fungsi organ, keparahan penyakit, dan polimorfisme genetik.
- Data pada anak-anak dalam kelompok usia yang berbeda jika hal ini berlaku, dan rencana program pengembangan pada anak-anak.
- Risiko terhadap subyek untuk terjadi interaksi, baik yang telah dikenal maupun potensi terjadi, termasuk interaksi makanan-obat maupun interaksi obat-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 ini diajukan untuk pengobatan penyakit non-fatal tetapi berpotensi menyebabkan keracunan serius, seperti tanda karsinogenisitas, teratogenisitas, potensi pro-aritmia (pengaruh pada interval QT) yang kuat, atau tanda ke arah hepatotoksitas.
- penggunaan yang diajukan didasarkan atas *surrogate endpoint* dan ada toksitas 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 subyek.

SUB BAGIAN B: RINGKASAN STUDI KLINIK

Dokumen pada bab ini tidak diperlukan untuk registrasi Variasi Minor.

Ringkasan Studi Klinik dimaksudkan untuk menyajikan Ringkasan yang rinci dan faktual dari informasi klinik pada CTD. Termasuk di dalamnya informasi yang ada pada Laporan Studi Klinik, informasi yang didapatkan dari meta-analisis atau analisis antar studi yang laporan lengkapnya telah dimasukkan ke dalam Laporan Studi Klinik dan data pasca pemasaran untuk obat yang telah dipasarkan di negara lain.

Perbandingan dan analisis hasil antar studi yang disajikan 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 dan pembahasan tentang letak obat uji di dalam *armamentarium*.

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

ISI RINGKASAN STUDI KLINIK

1. RINGKASAN STUDI BIOFARMASETIKA DAN METODE ANALISIS TERKAIT

- 1.1 Latar belakang dan Tinjauan
- 1.2 Ringkasan Hasil Studi Individual
- 1.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Berbagai Studi

Lampiran 1

2. RINGKASAN STUDI FARMAKOLOGI KLINIK

- 2.1 Latar Belakang dan Tinjauan
- 2.2 Ringkasan Hasil dari Studi Individual
- 2.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Berbagai Studi
- 2.4 Studi Khusus

Contoh 1: Immunogenisitas

Contoh 2: Mikrobiologi Klinik

Lampiran 2

3. RINGKASAN KHASIAT KLINIK

- 3.1 Latar Belakang dan Tinjauan Khasiat klinik
- 3.2 Ringkasan Hasil dari Studi Individual
- 3.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Berbagai Studi
- 3.4 Analisis Informasi Klinik yang Relevan dengan Pemberian Dosis yang Direkomendasikan
- 3.5 Persistensi Khasiat/ 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 Paska Pemasaran

Lampiran 4

5. SINOPSIS STUDI INDIVIDUAL

PEDOMAN RINCI TENTANG BAGIAN-BAGIAN PADA RINGKASAN STUDI KLINIK

1. RINGKASAN STUDI BIOFARMASETIKA DAN METODE ANALISIS TERKAIT

1.1 Latar Belakang dan Tinjauan

Bagian ini menyajikan kepada penilai, suatu tinjauan menyeluruh tentang proses pengembangan formulasi, kinerja bentuk dosis *in vitro* dan *in vivo*, dan pendekatan umum serta alasan pengembangan *database* profil bioavailabilitas (BA), bioekivalensi (BE), dan disolusi *in vitro*.

Rujukan ditujukan untuk pedoman dan literatur yang digunakan dalam merencanakan dan melakukan studi tersebut. Sub Bagian ini juga harus menyajikan suatu Tinjauan

tentang metode analisis yang digunakan, dengan penekanan pada karakteristik kinerja validasi penetapan kadar (misalnya rentang linearitas, sensitivitas, spesifisitas), dan kontrol kualitas (misalnya keakuratan dan presisi). Sub Bagian ini sebaiknya tidak menyajikan informasi rinci tentang studi individual.

1.2 Ringkasan Hasil Studi Individual

Matriks yang memuat seluruh studi biofarmasetika disajikan (lihat *Lampiran 1* pada Bagian IV ini) bersama dengan deskripsi naratif dari hasil studi individual yang memberikan informasi dan data *in vitro* dan *in vivo* yang relevan terhadap BA dan BE. Deskripsi naratif harus singkat seperti abstrak artikel jurnal, dan menjelaskan fitur desain dan hasil yang tajam. Studi yang sama dapat dideskripsikan bersamaan, menekankan hasil studi individual dan perbedaan di antara studi-studi tersebut. Narasi ini dapat disarikan dari sinopsis ICH E3. Rujukan atau *link* elektronik ke laporan lengkap masing-masing studi dimasukkan di dalam narasi.

1.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Berbagai Studi

Bagian ini menyajikan ringkasan nyata dari seluruh studi disolusi *in vitro*, BA, dan studi BA komparatif terhadap zat aktif atau obat, dengan perhatian khusus pada perbedaan hasil berbagai studi. Tinjauan ini meringkas temuan-temuan dalam teks dan tabel (lihat *Lampiran 1* pada Bagian IV ini) dan harus mempertimbangkan hal-hal berikut:

- Bukti 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. Studi seperti ini dianggap sebagai studi BE tapi umumnya tidak hanya menilai pelepasan zat aktif dari obat. Meskipun demikian, studi tersebut harus dilaporkan pada bagian ini. 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 diletakkan dengan tepat dalam dokumen.
- 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 antar subyek yang diamati untuk masing-masing formulasi dalam studi BA komparatif.

Lampiran 1.

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

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

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

Lihat matriks: Template Ringkasan Studi Klinik Berbentuk Tabel

2. RINGKASAN STUDI FARMAKOLOGI KLINIK

2.1 Latar Belakang dan Tinjauan

Bab ini menyajikan kepada penilai, suatu 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-sel manusia, jaringan, atau materi-materi yang berhubungan dengan itu (selanjutnya disebut sebagai biomaterial manusia) yang terkait dengan proses-proses PK. Untuk produk-produk vaksin, Bab ini harus menyajikan data respons imun yang mendukung pemilihan dosis, jadwal pemberian dosis, dan formulasi akhir obat. Jika sesuai, data relevan yang dirangkum pada Bagian 1, 3 dan 4 Sub Bagian C juga dapat dirujuk agar mendapatkan pandangan yang komprehensif tentang pendekatan dan alasan pengembangan *database* farmakokinetika, farmakodinamika, PK/PD dan biomaterial manusia. Bab ini sebaiknya tidak memasukkan informasi studi individual rinci.

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

2.2 Ringkasan Hasil Studi Individual

Suatu matriks yang memuat seluruh studi farmakologi klinik harus disajikan (lihat *Lampiran 2* pada Bagian IV ini) bersama dengan deskripsi naratif dari fitur yang

relevan dan hasil dari setiap studi individual yang memberikan informasi dan data *in vitro* dan *in vivo* yang relevan terhadap PK, PD dan hubungan PK/PD. Deskripsi naratif harus singkat, seperti sebuah abstrak artikel jurnal, dan menjelaskan fitur desain serta hasil yang tajam. Studi sejenis dapat dideskripsikan bersamaan, dengan mencatat hasil studi individual dan perbedaan di antara studi-studi tersebut. Rujukan atau *link* elektronik ke laporan lengkap setiap studi harus dimasukkan di dalam narasi.

Ringkasan studi respon kadar (PK/PD) atau respon dosis dengan *endpoint* farmakodinamik dimasukkan ke dalam bab ini. Tetapi dalam beberapa kasus, jika studi respon dosis PD yang terkontrol baik atau respon kadar (PK/PD) memberikan bukti khasiat atau keamanan, maka studi tersebut harus ditempatkan di Bab 3 atau 4 secara tepat dan dirujuk tetapi tidak dirangkum.

2.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Berbagai Studi

Bab 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. Hasil yang terkait dengan variabilitas intra- dan antar individual dalam data ini yang mempengaruhi hubungan farmakokinetik harus dibahas.

Bab ini (dengan menggunakan teks dan tabel) menyajikan secara nyata seluruh data dari berbagai studi yang berhubungan dengan hal-hal berikut:

- Studi metabolisme obat *in vitro* dan interaksi obat-obat *in vitro* serta implikasi klinik studi-studi tersebut.
- Studi PK pada manusia, termasuk estimasi terbaik dari parameter-parameter standard dan sumber-sumber variabilitas. Fokus penulisan pada bukti yang mendukung dosis dan individualisasi dosis pada populasi subyek target dan pada populasi khusus misalnya subyek pediatri atau geriatri, atau subyek dengan gangguan hati atau ginjal.
- Perbandingan antara PK dosis tunggal dan dosis berulang.
- Analisis PK populasi, seperti hasil berdasarkan sampel yang jarang di berbagai studi yang menerangkan variasi antar individual dalam PK atau PD zat aktif obat.
- Hubungan respon-dosis atau respon-kadar. Pembahasan ini harus menyoroti bukti yang mendukung pemilihan dosis dan interval dosis yang diteliti pada studi-studi klinik yang penting. Selain itu, informasi yang mendukung petunjuk dosis pada penandaan yang diajukan dibahas di Bab 3.4.
- Inkonsistensi utama pada *database* biomaterial manusia, PK atau PD.

2.4 Studi Khusus

Bab ini memasukkan studi yang menyajikan jenis data khusus yang relevan terhadap jenis obat khusus. 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 di sini. Pengaruh-pengaruh potensial yang diamati pada PK, PD, keamanan dan/ atau khasiat harus dipertimbangkan di bab lain yang sesuai di Ringkasan Studi Klinik, dengan rujukan silang ke Bab ini. Studi klinik yang membahas isu keamanan khusus sebaiknya tidak dilaporkan di sini, tetapi dilaporkan di Bab 4, Ringkasan Keamanan Klinik.

Contoh 1: Imunogenisitas

Untuk produk-produk protein dan produk lain yang reaksi imunologis khususnya telah diukur, data mengenai imunogenisitas dirangkum di sini. Untuk vaksin atau produk lain yang dimaksudkan untuk meningkatkan reaksi imun tertentu, data imunogenisitas dijelaskan di Sub Bagian Khasiat, Ringkasan Khasiat Klinik. Metode penetapan kadar yang digunakan dijelaskan dengan singkat dan informasi tentang kinerjanya (misalnya sensitivitas, spesifisitas, reliabilitas, dan validitas) dirangkum; letak informasi rincinya pada aplikasi pendaftaran disesuaikan.

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 yang melatar-belakangi, pengobatan yang dilakukan bersamaan, dosis, durasi, regimen, dan formulasi, hendaknya di eksplorasi dan dirangkum. Untuk obat-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-obat yang diberikan.

Contoh 2: Mikrobiologi Klinik

Untuk obat antimikroba atau antivirus, studi *in vitro* untuk menjelaskan karakteristik spektrum aktivitas merupakan bagian yang penting dari program studi yang relevan terhadap khasiat klinik. Studi khasiat klinik yang mencakup karakterisasi keterpaparan isolat klinik sebagai bagian dari penentuan khasiat dimasukkan ke dalam Bab 3, Ringkasan Khasiat Klinik. Tetapi studi yang mengevaluasi temuan-temuan seperti itu sebagai pola keterpaparan *in vitro* dari *strain* bakteri yang berasal dari negara-negara lain (tidak dalam konteks studi khasiat klinik) dimasukkan di sini.

Lampiran 2.

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

Tabel 2.1 disajikan sebagai contoh format berbentuk tabel untuk melaporkan informasi dan hasil yang berhubungan dengan studi farmakokinetik interaksi obat-obat. Tabel-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 template, tetapi hanya untuk memberi ilustrasi jenis informasi yang harus dipertimbangkan oleh sponsor dalam mendesain tabel mereka sendiri. Pendaftar juga harus memutuskan apakah informasi dan hasil studi farmakologi klinik paling baik disajikan dalam tabel, teks, atau gambar untuk memperjelas. Jika hasil

paling baik disajikan dalam bentuk teks dan gambar, tabel mungkin hanya mencantumkan studi yang dilakukan.

Dalam mendesain tabel, untuk berbagai jenis studi farmakologi klinik seperti yang ditulis dalam daftar di bawah, pendaftar harus mempertimbangkan untuk memasukkan informasi-informasi berikut ini. Contoh ini hanya untuk tujuan ilustrasi dan 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-parameter kinetik yang relevan (misalnya, V_{max} , K_m).
- Studi *in vitro* tentang interaksi obat-obat menggunakan biomaterial manusia: untuk 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 harus dimasukkan. Untuk studi tentang obat baru yang menghambat obat lain, obat-obat dan metabolit yang dihambat harus dimasukkan, bersama dengan informasi yang disebutkan di atas.
- Studi PK populasi: kovariat yang diteliti, jumlah dan jenis subyek atau subyek yang diteliti, ringkasan parameter-parameter statistik dan estimasi akhir dari *mean* (+ simpangan baku) untuk parameter-parameter PK.

Lihat matriks: *Template* Ringkasan Studi Klinik berbentuk tabel

3. RINGKASAN KHASIAT KLINIK

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

3.1 Latar Belakang dan Tinjauan Khasiat Klinik

Bab ini menggambarkan program studi berpembanding dan studi lain yang berhubungan di dalam aplikasi pendaftaran yang mengevaluasi khasiat dari indikasi yang diajukan. Hasil studi ini yang berhubungan dengan evaluasi keamanan dibahas pada Bab 4, Ringkasan Keamanan.

Bab ini dimulai dengan tinjauan singkat tentang desain studi berpembanding yang dilakukan untuk mengevaluasi khasiat. Studi-studi tersebut mencakup respon-dosis, perbandingan khasiat, khasiat jangka panjang, dan studi khasiat pada subset populasi. Gambaran tajam desain studi harus dibahas, seperti randomisasi, pembutaan (*blinding*), pilihan perlakuan pembeding, pilihan populasi subyek, gambaran desain yang tidak biasa seperti *crossover*, atau *randomised withdrawal design*, penggunaan period *run-in*, metode pengayaan lain, durasi penelitian, dan rencana analisis hasil studi. Meskipun bab 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. Bab ini sebaiknya tidak memasukkan informasi studi individu secara rinci.

3.2 Ringkasan Hasil Studi Individual

Matriks seluruh studi yang menyajikan (atau didesain untuk menyajikan) informasi terkait khasiat obat harus dibuat (lihat *Lampiran 3* pada Bagian IV ini), bersama dengan

deskripsi naratif studi-studi yang penting. Deskripsi naratif harus singkat, seperti sebuah abstrak artikel jurnal, dan menjelaskan fitur desain serta hasil yang tajam. Studi sejenis dapat dideskripsikan bersamaan, dengan mencatat hasil studi individual dan perbedaan di antara studi-studi tersebut. Untuk studi yang juga berkontribusi pada analisis keamanan, narasi studi juga memuat informasi tentang sejauh mana subyek studi terpapar obat uji atau pembandingan, dan bagaimana data keamanan dikumpulkan. Narasi ini dapat disarikan dari sinopsis laporan studi (ICH E3). Rujukan atau *link* elektronik ke laporan lengkap setiap studi harus dimasukkan ke dalam narasi.

3.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Berbagai Studi

Teks, gambar, dan tabel digunakan sesuai kebutuhan (lihat *Lampiran 3* pada Bagian IV ini), Bab 3.3 merangkum semua data yang mengkarakterisasi khasiat obat. Ringkasan ini termasuk analisis seluruh data, tidak termasuk dukungan pada kesimpulan keseluruhan dan harus membahas sejauh mana hasil dari studi yang relevan mendukung atau tidak satu sama lain. Inkonsistensi utama pada data terkait khasiat disebutkan dan bagian yang memerlukan eksplorasi mendalam diidentifikasi.

Bab ini akan 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.

Bab ini sebaiknya juga menyesuaikan dengan bukti penting dari Bab 2, seperti data yang mendukung bagian dosis dan cara penggunaan obat pada penandaan. Data ini termasuk dosis dan interval dosis yang direkomendasikan, bukti yang terkait dengan individualisasi dosis, dan perlunya modifikasi dosis untuk kelompok khusus (misalnya subyek pediatri atau geriatri, atau subyek 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* subyek dari berbagai studi khasiat dijelaskan. Hal-hal berikut ini harus dimasukkan:

- Karakteristik penyakit (misalnya keparahan, durasi) dan pengobatan sebelumnya pada subyek studi, dan kriteria inklusi/ eksklusi studi.
- Perbedaan pada karakteristik baseline dari populasi studi pada studi atau kelompok studi yang berbeda.
- Perbedaan antara populasi yang dimasukkan dalam analisis khasiat dan populasi subyek keseluruhan yang diharapkan akan menerima obat tersebut jika kelak dipasarkan sebaiknya juga dicatat.
- Penilaian jumlah subyek 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-perbedaan penting dalam desain studi seperti *endpoint*, kelompok pembanding, durasi studi, metode statistik populasi subyek, dan dosis harus diidentifikasi.

Perbandingan hasil dari berbagai studi difokuskan kepada *endpoint* primer yang dijelaskan sebelumnya. Akan tetapi jika *endpoint* primer melibatkan variabel-variabel atau titik waktu yang berbeda dalam studi khasiat yang berbeda, maka berguna juga untuk menyajikan perbandingan antar studi 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-nilai *baseline* dan besarnya pengaruh pada kelompok perlakuan, termasuk plasebo dan pembanding aktif (jika digunakan), harus disajikan dalam tabel atau teks yang menjelaskan suatu gambar. Jika tujuan pengujian pembanding aktif adalah untuk menunjukkan ekivalensi atau non-inferioritas, maka perbedaan rasio hasil antara perlakuan tersebut harus diberikan dalam derajat kepercayaan (*Confidence intervals/ CI*). Hasil-hasil harus dievaluasi menggunakan kriteria yang didefinisikan sebelumnya untuk menentukan ekivalensi atau non-inferioritas. Alasan untuk kriteria dan dukungan untuk menentukan bahwa studi tersebut mempunyai sensitivitas *assay* harus disajikan (lihat ICH E10).

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

Jika dilakukan *meta-analysis* 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 *meta-analysis* harus diajukan 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 bab ini. Tujuan perbandingan ini adalah untuk menunjukkan apakah pengaruh perlakuan yang diklaim teramati secara konsisten pada semua sub-populasi 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-situasi di mana hasil keseluruhan mengecewakan.

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-faktor khusus mungkin muncul dari hal-hal yang umum (misalnya, golongan lansia) atau dari isu khusus yang berhubungan dengan farmakologi obat atau yang muncul pada pengembangan obat awal. Khasiat pada populasi anak-anak harus dianalisis secara rutin pada pengajuan indikasi untuk anak-anak. Jika set data terlalu luas, dilakukan analisis khasiat yang rinci dan diletakkan pada Laporan Studi Klinik dengan hasil analisisnya dilaporkan di sini.

3.4 Analisis Informasi Klinik yang Relevan Terhadap Rekomendasi Pemberian dosis

Bab ini memberikan 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 pembandingan dirangkum untuk menggambarkan hubungan respon-dosis atau respon kadar dalam darah. Untuk studi farmakokinetika dan farmakodinamika yang datanya dirangkum pada Bab 2.2, akan lebih tepat untuk menggunakan data tersebut dalam ringkasan ini sambil menyesuaikan dengan ringkasan pada Bab 2.2, tanpa mengulangi ringkasan tersebut.

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 non-linearitas farmakokinetik, efek yang tertunda, toleransi, induksi enzim, dan lain lain harus dijelaskan.

Setiap perbedaan dalam hubungan respon-dosis yang dihasilkan dari usia subyek, jenis kelamin, ras, penyakit, atau faktor lain harus dijelaskan. Setiap perbedaan dalam respon farmakokinetik atau farmakodinamik juga dibahas, atau pembahasan di Bab 2 dapat disesuaikan. Bagaimana perbedaan-perbedaan tersebut terlihat, bahkan jika tidak ditemukan perbedaan harus dijelaskan (misalnya, penelitian khusus pada sub-populasi, analisis hasil khasiat oleh subkelompok, atau penentuan kadar obat uji).

3.5 Persistensi Khasiat dan / atau Pengaruh Toleransi

Informasi tentang persistensi atau khasiat dari waktu ke waktu harus dirangkum. Jumlah subyek 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 Bab 4).

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

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 mengidentifikasi 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 teknis lengkap (ICH E3), dan studi yang dijelaskan dalam laporan singkat), dan harus menyajikan hasil paling penting dari studi-studi tersebut. Perlu diketahui bahwa analisis interim yang tidak direncanakan pada studi yang sedang berjalan biasanya tidak diperlukan. Bila lebih dari satu Bab 3 disajikan untuk sebuah pendaftaran obat dengan lebih dari satu indikasi, biasanya setiap bagian memiliki lampiran sendiri dengan tabel.

Disajikan contoh dalam tabel ilustrasi untuk obat antihipertensi, 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: *Template* Matriks Ringkasan Studi Klinik

4. RINGKASAN KEAMANAN KLINIK

Bab ini merupakan ringkasan data yang relevan dengan keamanan dalam populasi subyek 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 subyek, jenis subyek) 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-kejadian tersebut harus diperiksa dari waktu ke waktu, 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 di sini jika memberikan kontribusi terhadap analisis keamanan.

Deskripsi naratif studi-studi tersebut harus disajikan di sini, kecuali untuk deskripsi naratif studi-studi yang memberikan kontribusi data khasiat maupun keamanan dimasukkan dalam Bab 3.2 dan disesuaikan disini. Narasi harus cukup rinci untuk memungkinkan penilai memahami keterpaparan subyek studi terhadap obat uji atau pembanding, dan memahami bagaimana data keamanan dikumpulkan (termasuk metode yang digunakan dan sejauh mana pengawasan terhadap keamanan subyek 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

Sebuah tabel (lihat contoh dalam *lampiran 4* pada Bagian IV ini) dan teks yang sesuai harus dibuat untuk merangkum tingkat paparan menyeluruh terhadap obat dari seluruh tahap program pengembangan studi klinik. Tabel tersebut menunjukkan jumlah subyek yang terpapar dalam berbagai jenis studi dan pada berbagai dosis, rute, dan durasi. Jika digunakan sejumlah besar dosis dan/atau jangka waktu paparan yang berbeda, maka hal ini dapat dikelompokkan dengan tepat. Jadi, untuk setiap dosis atau rentang dosis, durasi keterpaparan dapat dirangkum menurut jumlah subyek yang terpapar pada periode waktu tertentu, seperti 1 (satu) hari atau kurang, 2 (dua) hari sampai 1 (satu) minggu, 1 (satu) minggu sampai 1 (satu) bulan,

1 (satu) bulan sampai 6 (enam) bulan, 6 (enam) bulan sampai 1 (satu) tahun, lebih dari 1 (satu) tahun (ICH E3). Dalam beberapa pendaftaran obat, penting juga mengidentifikasi sub-sub kelompok diagnostik dan/atau kelompok-kelompok yang menerima terapi tertentu secara bersamaan yang dianggap relevan dengan penilaian keamanan.

Tingkat dosis yang digunakan masing-masing subyek dalam penyajian ini dapat merupakan dosis maksimum, dosis dengan paparan terlama, dan/atau dosis harian rata-rata, sesuai kebutuhan. 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 subyek individual dengan KTD atau perubahan variabel-variabel laboratorium.

Diasumsikan bahwa semua subyek 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

Sebuah 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.

Selain itu, satu atau lebih tabel harus menunjukkan karakteristik yang relevan dari populasi studi dan jumlah subyek 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-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 subyek tertentu dikeluarkan dari studi (karena keadaan sakit yang terjadi bersamaan, keparahan penyakit, obat-obatan yang dikonsumsi secara bersamaan), fakta tersebut harus dicantumkan.

Tabel demografis untuk setiap indikasi harus dibuat terpisah, meskipun indikasi-indikasi yang terkait erat dapat disatukan jika karakteristik subyek studinya sedemikian rupa 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 Bab 4.2.1 yang sesuai dan tabel yang tidak dicantumkan dalam teks ditempatkan dalam *Lampiran 4*.

Seluruh KTD atau 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 subyek yang mengalami kejadian dan frekuensi munculnya kejadian pada subyek yang mendapat obat yang diteliti, dengan obat pembanding dan plasebo. Tabel-tabel tersebut juga dapat menyajikan hasil dari masing-masing dosis dan dapat dimodifikasi untuk menunjukkan, misalnya, 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 subyek yang terlibat dalam studi-studi tersebut sangat berbeda, penyajian data berdasarkan studi lebih sesuai. Jika data keterpaparan yang relevan tidak terkonsentrasi di jumlah studi yang terbatas, pengelompokan studi dan penggabungan hasil untuk meningkatkan ketepatan estimasi dan kepekaan terhadap perbedaan harus dipertimbangkan.

Meskipun bermanfaat, 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-kasus di mana perbedaan terlihat jelas, akan lebih tepat menyajikan data berdasarkan studi. Hal-hal berikut ini harus dipertimbangkan:

- Penggabungan data paling tepat dilakukan untuk studi-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 menjadi tidak 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-kejadian serius atau kejadian yang menyebabkan penghentian atau perubahan dosis memerlukan investigasi lebih dalam, sedangkan KTD lainnya tidak perlu analisis yang rumit.
- Pemeriksaan pada subyek yang mengalami kelainan nilai laboratorium yang ekstrim ("*outlier*") bermanfaat dalam mengidentifikasi sub kelompok individu yang berisiko terhadap KTD tertentu.

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

- Seluruh studi berpembanding atau bagian dari studi berpembanding, seperti studi berpembanding plasebo, studi berpembanding positif, studi berpembanding positif tertentu, atau studi tentang indikasi tertentu (yang dilakukan di populasi

yang berbeda). Pengelompokan ini dapat memberikan informasi terbaik mengenai KTD yang lebih umum dan dapat membedakan kejadian terkait obat dari kejadian-kejadian spontan. Angka-angka pada kelompok pembanding dan perlakuan harus dibandingkan.

- Seluruh studi, tidak termasuk studi jangka pendek pada subyek sehat. Pengelompokan ini berguna untuk mengevaluasi kejadian yang lebih jarang.
- Seluruh studi yang menggunakan rejimen atau rute dosis tertentu, atau terapi lain secara bersamaan.
- Studi-studi di mana laporan KTD diungkapkan melalui daftar periksa (*checklist*) atau langsung ditanyakan, atau studi di mana kejadiannya adalah sukarela.
- Gabungan studi menurut wilayah/negara.

Pembahasan dua kelompok pertama selalu bermanfaat, sedangkan kelompok lainnya akan bervariasi tergantung obat yang dibahas, dan dipengaruhi oleh pemeriksaan hasil studi individual. Apapun metode yang digunakan, harus diketahui bahwa setiap angka sering 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-studi dapat dilakukan. Metode lain untuk mengumpulkan hasil seluruh studi adalah dengan menghitung data berdasarkan ukuran studi atau variansinya.

Jika angka KTD dalam studi-studi klinik sangat berbeda, perbedaan-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-istilah standar untuk menggambarkan kejadian-kejadian tersebut dan kumpulkan sinonim-sinonim dibawah istilah tunggal. Hal ini dapat dilakukan dengan kamus standar internasional dan terminologi harus ditentukan. Penelitian dimana KTD menyebabkan perubahan terapi (penghentian penggunaan obat, perubahan dosis, kebutuhan terapi tambahan) dapat membantu menilai aspek klinik KTD tersebut. Angka-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 subyektif dan dapat mengeluarkan KTD dan tidak diduga yang terkait pengobatan. Perbandingan angka KTD antara kelompok uji dan kelompok pembanding dalam studi individual dirangkum di sini. Memasukkan angka dalam tabel pada studi-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-faktor yang relevan, termasuk:

- dosis;
- dosis mg/kg atau mg/m²;
- rejimen 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;

Merangkum hasil pemeriksaan waktu onset dan durasi untuk kejadian-kejadian yang terkait dengan obat dapat pula 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-faktor tersebut. Selanjutnya, analisis-analisis semacam itu tidak perlu disajikan dalam laporan ini. Jika analisis keamanan terlalu luas untuk disajikan secara rinci dalam laporan ini, lebih baik disajikan sebagai laporan terpisah dalam Laporan Studi Klinik, dan dirangkum di sini.

Dalam keadaan tertentu, *life tabel* atau analisis serupa mungkin lebih informatif daripada melaporkan angka KTD secara mentah.

4.2.1.2 Kematian

Tabel pada *Lampiran 4* pada Bagian IV ini harus mencantumkan seluruh kematian yang terjadi saat studi (termasuk kematian yang terjadi setelah penghentian pengobatan, misalnya dalam waktu 30 hari atau sebagaimana ditentukan dalam protokol studi. Begitu juga kematian lainnya yang terjadi kemudian yang mungkin disebabkan oleh proses selama masa studi). Yang harus dikecualikan dari daftar ini adalah kematian yang jelas terkait dengan penyakit menurut definisi protokol dan tidak berhubungan dengan obat yang diteliti, baik dalam studi dengan kondisi kematian tinggi seperti kanker stadium lanjut atau dalam studi di mana kematian adalah *endpoint* primer studi (namun demikian, diasumsikan bahwa kematian tersebut masih akan dilaporkan dalam laporan studi individual E3 ICH). Kematian-kematian tersebut masih harus diteliti lagi untuk mencari pola tak terduga diantara tahap-tahap studi, dan selanjutnya dianalisis jika terdapat perbedaan yang tak 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-faktor yang tercantum dalam Bab 4.2.1.1 juga harus dipertimbangkan. Meskipun kematian dengan penyebab khusus seringkali sulit ditentukan, beberapa kematian mudah ditafsirkan. Kematian dalam populasi subyek 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 untuk sementara dianggap terkait dengan kematian) harus disajikan. KTD yang terjadi setelah penghentian obat harus disertakan dalam bagian ini. Penyajian harus mencakup kelainan nilai laboratorium yang utama, kelainan tanda-tanda vital, dan kelainan pemeriksaan fisik yang dianggap sebagai KTDS menurut definisi ICH E2A. Hasil analisis KTDS di berbagai studi harus disajikan. Frekuensi KTDS harus diperiksa dari waktu ke waktu, terutama untuk obat-obat yang dapat digunakan secara kronis. Hubungan yang mungkin dengan faktor-faktor yang tercantum dalam Bab 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 ditampilkan.

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, bahkan untuk kejadian yang terduga (berdasarkan aktivitas farmakologis), kebutuhan untuk menghentikan (atau mengubah) pengobatan menandakan keparahan kejadian tersebut dan dirasakan pentingnya bagi subyek dan dokter. Kedua, penghentian dapat mewakili suatu kejadian terkait obat yang belum dianggap terkait dengan obat. KTD yang menyebabkan penghentian pengobatan harus dianggap sebagai kejadian yang mungkin terkait dengan obat bahkan jika kejadian tersebut awalnya tidak terlihat dan bahkan jika kejadian tersebut dianggap mewakili penyakit yang *intercurrent*. Alasan penghentian pengobatan dini harus dibahas dan jumlahnya harus dibandingkan diantara studi-studi, dengan kelompok plasebo dan/atau dengan uji berpembandingan aktif. Selain itu, data studi harus diperiksa untuk menemukan hubungan yang mungkin dengan faktor-faktor yang tercantum pada Bab 4.2.1.1.

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

Penilaian kausalitas dari, dan faktor-faktor risiko untuk kematian, KTDS lainnya, dan KTD yang bermakna lainnya seringkali rumit karena tidak umum. Akibatnya, mengelompokkan kejadian tersebut, termasuk kejadian-kejadian kurang penting dari patofisiologi terkait, dapat membantu memahami profil keamanan. Misalnya, hubungannya dengan penanganan kematian mendadak yang terisolasi dapat menjadi lebih jelas jika dilihat dalam konteks kasus sinkop, jantung berdebar, dan aritmia tanpa gejala.

Oleh karena itu, merangkum KTD berdasarkan sistem organ akan bermanfaat sehingga kejadian-kejadian tersebut dapat dianggap sebagai kejadian terkait obat, termasuk kelainan laboratorium. Penyajian KTD berdasarkan sistem organ ini harus ditempatkan pada Bab 4.2.1.5, dan ditandai sebagai 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 dari obat. Jika beberapa KTD muncul sebagai

sindrom (misalnya sindrom seperti influenza, sindrom pelepasan sitokin), sponsor dapat membuat beberapa Bab 4.2.1.5 untuk sindrom, bukan untuk sistem organ.

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

4.2.2 Narasi

Letak narasi individual tentang kematian subyek, KTDS lain, dan KTD yang bermakna lainnya dalam pengajuan pendaftaran obat 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. Narasi sebaiknya tidak dibuat kecuali jika narasi kejadian-kejadian tertentu dianggap penting untuk penilaian ringkasan obat.

4.3. Evaluasi Laboratorium Klinik

Bagian ini menjelaskan perubahan-perubahan pola uji laboratorium dengan penggunaan obat. Kelainan hasil laboratorium yang jelas dan yang menyebabkan intervensi penting dilaporkan dalam Bab 4.2.1.3 atau 4.2.1.4. Jika data tersebut juga disajikan dalam bagian ini, laporan ganda tersebut harus dijelaskan ke penilai. Evaluasi nilai laboratorium akan ditentukan oleh hasil yang nampak, tetapi analisis yang diuraikan di bawah ini harus disajikan. Untuk setiap analisis, perbandingan antara kelompok uji dan kelompok pembanding harus dilakukan, sesuai dengan ukuran studi. 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 subyek dengan nilai abnormal atau dengan nilai abnormal ukuran tertentu (misalnya dua kali batas atas normal, 5 kali batas atas; pilihan harus dijelaskan). Ketika data digabungkan dari pusat-pusat studi dengan perbedaan nilai laboratorium normal, metodologi penggabungan harus dijelaskan. Analisis perubahan subyek individual menurut kelompok uji dapat ditunjukkan dengan berbagai pendekatan (misalnya tabel geser, lihat contoh dalam ICH E3).
- Kelainan klinik individual yang penting, termasuk yang mengarah pada penghentian pengobatan. Kebermaknaan perubahan nilai laboratorium dan kemungkinan hubungannya dengan pengobatan harus dinilai (misalnya dengan menganalisis gambaran tersebut sebagai keterkaitannya dengan dosis, kaitannya dengan kadar obat, ketidakhadirannya pada terapi lanjutan, *dechallenge* positif, *rechallenge* positif, dan sifat terapi yang dilakukan bersamaan). Keterkaitan yang mungkin dengan faktor-faktor lain yang tercantum dalam Bab 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 pernafasan), 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-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 Subyek

Bab ini merangkum data keamanan yang terkait dengan individualisasi terapi atau manajemen subyek 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-anak, keamanan pada populasi anak-anak harus secara rutin dianalisis. Analisis dampak terhadap hasil keamanan disajikan dalam bagian lain tetapi dirangkum di sini, bersama dengan informasi PK atau informasi lain yang berkaitan, misalnya pada subyek dengan penyakit ginjal atau hati, lingkungan medis, penggunaan obat-obatan lain (lihat 4.5.2, Interaksi Obat), penggunaan tembakau, penggunaan alkohol, dan kebiasaan makanan. Sebagai contoh, jika interaksi dengan alkohol ditunjukkan oleh profil metabolik, hasil studi, pengalaman paska-pemasaran, atau oleh informasi mengenai obat-obatan sejenis, informasi tersebut harus disajikan di sini. Jika sejumlah besar subyek 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 sub-kelompok tersebut telah dilakukan.

4.5.2 Interaksi Obat

Studi tentang potensi interaksi obat-makanan atau obat-obat dirangkum dalam Bab Ringkasan Studi Farmakologi Klinik dalam ACTD. Dampak terhadap keamanan interaksi-interaksi tersebut dirangkum di sini, berdasarkan PK, PD, 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 dari zat aktif baru pada hewan dan manusia dirangkum dan disesuaikan dengan Ringkasan Nonklinik. Populasi subyek 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 Bab 3.5 pada Ringkasan Khasiat Klinik.

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

Data keamanan terkait gangguan indera, koordinasi, atau faktor lain yang akan mengurangi kemampuan mengemudikan kendaraan, 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 mengemudikan kendaraan, mengoperasikan mesin atau penurunan kemampuan mental.

4.6 Data Pasca-Pemasaran

Jika obat sudah dipasarkan, seluruh data pasca-pemasaran 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 subyek yang terpapar dikelompokkan berdasarkan indikasi, dosis, rute, durasi pengobatan, dan lokasi geografi. Metodologi yang digunakan untuk memperkirakan jumlah subyek 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 sub kelompok dijelaskan.

Lampiran 4

Matriks disajikan untuk merangkum hasil-hasil penting dari seluruh studi yang terkait dengan evaluasi keamanan dan khususnya untuk mendukung penandaan obat.

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

Beberapa tabel ilustrasi disajikan, namun Ringkasan Studi Klinik memerlukan tabel dan gambar yang telah dikembangkan untuk obat, kelas obat, dan indikasi klinik tertentu.

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

Tabel 4.1 Paparan Obat pada Subyek Studi berdasarkan Dosis Harian Rata-rata dan Durasi Pemaparan

Tabel 4.2 Profil Demografi Subyek pada Studi Berpembanding

Tabel 4.3 Insiden Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) dalam gabungan Studi Berpembanding Aktif dan Plasebo

Tabel 4.4 Insiden Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) pada Studi Terbesar

Tabel 4.5 Subyek yang *withdrawal* dari Studi: Studi Berpembanding

Tabel 4.6 Daftar Kematian

Lihat matriks: *Template* Ringkasan Studi Klinik dalam Bentuk Tabel.

5. SINOPSIS STUDI INDIVIDUAL

Pedoman ICH E3 (Struktur dan Isi Laporan Studi Klinik) menyarankan dimasukkannya Sinopsis Studi dengan setiap Laporan Studi Klinik, dan memberikan salah satu contoh format untuk sinopsis tersebut.

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.

Diharapkan satu sinopsis disiapkan per studi untuk digunakan di semua negara, sinopsis yang sama dimasukkan dalam bagian ini, dan menjadi bagian dari Laporan Studi Klinik. Panjang sinopsis biasanya hingga 3 halaman, tetapi sinopsis untuk studi yang lebih kompleks dapat lebih panjang, misalnya 10 halaman. Dalam sinopsis individu, tabel dan gambar digunakan seperlunya untuk menambah kejelasan.

SUB BAGIAN C: MATRIKS SELURUH STUDI KLINIK

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

Tabel 1. Matriks Seluruh Studi Klinik

Jenis Studi	Identitas Studi	Lokasi Laporan Studi	Tujuan Studi	Desain Studi dan Jenis Pembandingan	Produk Uji; Regimen Dosis, Rate Pemberian	Jumlah Subyek	Subyek Sehat atau Diagnosis Subyek	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	Subyek 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	Subyek sehat	Dosis tunggal	Selesai; Ringkasan
PK	1010	Vol 6, Bab. 3.3, hal. 29	Menetapkan PK	Studi silang	Tablet, 50mg dosis tunggal, oral	50	Insufisiensi Renal	Dosis tunggal	Selesai; Lengkap
PD	020	Vol 6, Bab.4.2, hal. 147	<i>Bridging-study</i> antar wilayah/negara	Acak, berpembandingan -plasebo	Tablet, 50mg, dosis berulang, oral, setiap 8 jam	24 (12 obat, 12 plasebo)	Subyek dengan hipertensi primer	2 minggu	Masih berjalan; Laporan Sementara
Khasiat at	035	Vol 10, Bab.5.1, hal. 1286	Khasiat & keamanan jangka panjang; Analisis Populasi PK	Acak, berpembandingan -aktif	Tablet, 50mg, oral, setiap 8 jam	300 (152 obat uji, 148 pembandingan aktif)	Subyek dengan hipertensi primer	48 minggu	Selesai; Lengkap

SUB BAGIAN D: LAPORAN STUDI KLINIK

PEMBUKAAN

Sub Bagian ini memberikan pedoman tentang susunan 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

A. DAFTAR ISI LAPORAN STUDI KLINIK

B. LAPORAN STUDI KLINIK

1. Laporan Studi Biofarmasetika

- 1.1 Laporan Studi Ketersediaan Hayati (BA)
- 1.2 Laporan Studi Perbandingan Ketersediaan Hayati (BA) dan Bioekivalensi (BE)
- 1.3 Laporan Studi Korelasi *In vitro-In vivo*
- 1.4 Laporan Metode Bioanalisis dan Analisis untuk Studi pada Manusia

2. Laporan Studi terkait Farmakokinetik Menggunakan Biomaterial Manusia

- 2.1 Laporan Studi Ikatan Protein Plasma
- 2.2 Laporan Studi Metabolisme Hati dan Interaksi Obat
- 2.3 Laporan Studi Menggunakan Biomaterial Manusia Lainnya

3. Laporan Studi Farmakokinetika (PK) pada Manusia

- 3.1 Laporan Studi PK pada Subyek Sehat dan Tolerabilitas Awal
- 3.2 Laporan Studi PK pada Subyek dan Laporan Tolerabilitas Awal
- 3.3 Laporan Studi PK pada Populasi

4. Laporan Studi Farmakodinamika (PD) pada Manusia

- 4.1 Laporan Studi PD dan PK/ PD pada Subyek Sehat
- 4.2 Laporan Studi PD dan PK / PD pada Subyek

5. Laporan Studi Khasiat dan Keamanan

- 5.1 Laporan Studi Klinik Berpembanding Terkait Klim Indikasi
- 5.2 Laporan Studi Klinik Tanpa Pembanding
- 5.3 Laporan Analisis Data dari Lebih dari Satu Studi, Termasuk Analisis Formal Terpadu, Meta-analisis, dan *Bridging Analysis*
- 5.4 Laporan Studi Klinik Lain

6. Laporan Pengalaman Paska Pemasaran

7. Formulir Laporan Kasus dan Daftar Subyek Individual

PEDOMAN PENYUSUNAN LAPORAN STUDI KLINIK DAN INFORMASI TERKAIT

Pedoman ini menyarankan penyusunan letak Laporan Studi Klinik dan informasi terkait untuk menyederhanakan penyiapan dan penelaahan dokumen serta memastikan kelengkapannya. Penempatan laporan ditentukan oleh tujuan utama studi. Setiap laporan studi hanya akan muncul dalam satu Bab. Jika ada beberapa tujuan, studi tersebut harus disesuaikan dengan bagian-bagian lain.

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

A. DAFTAR ISI LAPORAN STUDI

Daftar Isi Laporan Studi harus disajikan.

Daftar Isi untuk Sub Bagian D mencakup seluruh bab numerik yang tercantum dalam pedoman CTD untuk mengidentifikasi seluruh komponen penting dari aplikasi (misalnya, 5.1.1 *Placebo Controlled Trials*) dan terus menurun ke setidaknya tingkat Laporan Studi Klinik. Jadi setiap Laporan Studi Klinik diidentifikasi dalam daftar isi.

Ilustrasi bagian dari Daftar Isi Sub Bagian 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

B. LAPORAN STUDI KLINIK

1. Laporan Studi Biofarmasetika

Studi BA mengevaluasi jumlah dan luasnya pelepasan zat aktif dari obat. Studi perbandingan BA atau BE dapat menggunakan *endpoint* PK, PD, klinik, atau disolusi *in vitro*, dan dapat berupa dosis tunggal atau dosis berulang. Apabila tujuan utama studi adalah untuk menilai PK obat dan juga mencakup informasi BA, laporan studi disampaikan pada Bab 1, dan dirujuk pada Bab 1.1 dan/atau 1.2.

1.1. Laporan Studi Ketersediaan Hayati (BA)

Studi BA pada Bab 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.

1.2. Laporan Studi Perbandingan BA dan Bioekivalensi (BE)

Studi di Bab ini membandingkan jumlah dan luasnya pelepasan zat aktif dari obat yang sejenis (misalnya, tablet dengan tablet, tablet dengan kapsul). Studi perbandingan BA atau BE dapat mencakup perbandingan antara:

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

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 Bab 1.3.

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

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 Bab 1.4 dan dirujuk dalam Laporan Studi Individual yang sesuai.

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 PK 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 Sub Bagian Laporan Studi Klinik, tetapi pada Bagian Studi Nonklinik (Bagian III).

2.1 Laporan Studi Ikatan Protein Plasma

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

2.2 Laporan Studi Metabolisme Hati dan Interaksi Obat

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

2.3 Studi Menggunakan Biomaterial Manusia Lainnya

Laporan studi menggunakan biomaterial lainnya disajikan di sini.

3. Laporan Studi Farmakokinetik (PK) pada Manusia

Penilaian PK obat pada subyek sehat dan/atau subyek dianggap penting untuk merancang strategi pemberian dosis dan langkah 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 Bab 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.

Kadang-kadang studi PK mencakup pengukuran distribusi obat ke jaringan, organ tubuh, atau cairan lain (misalnya, cairan sinovial atau cairan serebrospinal), dan hasil studi distribusi jaringan ini dimasukkan dalam Bab 3.1 dan 3.2, yang sesuai. Studi ini memberikan karakteristik PK obat dan memberikan informasi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat dan metabolit aktif pada subyek sehat dan/atau subyek. Studi tentang keseimbangan massa dan perubahan dalam PK terkait dosis (misalnya penentuan proporsionalitas dosis) atau waktu (misalnya karena induksi enzim atau pembentukan antibodi) merupakan hal yang penting dan harus disajikan dalam Bab 3.1 dan/atau 3.2. Selain menggambarkan PK rata-rata pada sukarelawan normal dan subyek studi, PK juga menggambarkan rentang variabilitas individu.

3.1 Laporan Studi PK pada Subyek Sehat dan Tolerabilitas Awal

Laporan studi PK dan tolerabilitas awal pada subyek sehat ditempatkan pada Bab ini.

3.2 Laporan Studi PK pada Subyek dan Tolerabilitas Awal

Laporan studi PK dan tolerabilitas awal pada subyek ditempatkan pada Bab ini.

3.3 Laporan Studi PK pada Populasi

Laporan studi PK pada populasi berdasarkan sampel yang jarang yang diperoleh dari studi klinik termasuk studi khasiat dan keamanan ditempatkan pada Bab ini.

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 subyek sehat dan/atau subyek, 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 subyek sehat ditempatkan pada Bab 4.1, sedangkan laporan studi yang dilakukan pada subyek ditempatkan dalam Bab 4.2.

Dalam beberapa kasus, informasi PD jangka pendek, penemuan dosis, dan/atau PK-PD yang ditemukan dalam studi farmakodinamik pada subyek 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 demonstrasi khasiat atau keamanan, studi-studi ini dianggap sebagai studi khasiat klinik dan keamanan yang harus disertakan dalam Bab 5, bukan di Bab 4.

4.1 Laporan Studi PD dan PK / PD terhadap Subyek Sehat

Studi PD dan/atau PK/PD yang mempunyai tujuan non-terapi pada subyek sehat ditempatkan pada Bab ini

4.2 Laporan Studi Subyek PD dan PK / PD

Studi PD dan/atau PK/PD pada subyek harus ditempatkan dalam Bab ini.

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 (berpeming, tanpa peming) dan, dalam studi berpeming, menurut jenis pemingnya. 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.

5.1 Laporan Studi Klinik Berpembanding Terkait Klim Indikasi

Laporan Studi Klinik Berpembanding diurutkan menurut jenis pembanding:

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

Dalam setiap jenis pembanding, studi harus disusun berdasarkan durasi pengobatan jika relevan dengan penilaian efek obat. Studi tentang indikasi selain dari yang diajukan, tetapi mendukung khasiat untuk indikasi yang diajukan, dimasukkan dalam Bab 5.1.

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

5.2 Laporan Studi Klinik tanpa Pembanding

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

5.3 Laporan Analisis Data dari Lebih dari Satu Studi

Banyak masalah klinik dalam pengajuan pendaftaran obat dapat diatasi dengan analisis data dari lebih dari satu 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 meta-analisis formal atau analisis eksplorasi ekstensif tentang khasiat untuk memperkirakan besarnya pengaruh pada semua subyek dan/atau pada sub-populasi 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.

5.4 Laporan Studi Klinik Lain

Bab ini mencakup:

- Laporan interim analisis studi-studi terkait klim indikasi
- Laporan studi keamanan berpembanding yang tidak dilaporkan di tempat lain
- Laporan studi dengan atau tanpa pembanding yang tidak terkait klim 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

6. Laporan Pengalaman Pasca-Pemasaran

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

7. Formulir Laporan Kasus dan Daftar Subyek Individual (sesuai permintaan)

Formulir laporan kasus dan daftar data subyek 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: TEMPLATE 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 Subyek Studi Berdasarkan Rata-rata Dosis Harian dan Durasi Paparan Formulasi Intravena
- 4.2 Profil Demografi Subyek dalam Studi Berpembanding
- 4.3 Insidensi Kejadian yang Tidak Diharapkan dalam Database Gabungan Uji dengan kontrol aktif dan Plasebo
- 4.4 KTD dalam *database* Gabungan Studi Berpembanding Aktif dan Berpembanding Plasebo.
- 4.5 *Withdrawal* Subyek 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, Route) [Identitas Produk]	Subyek (No. (M/F) Jenis Usia: rata-rata (kisaran))	Parameter rata-rata (+/- SD)							Lokasi Laporan Studi
					C_{max} (mg/L)	T_{max} (hr)	AUC^* (mg/L·hr)	C_{min}^{**} (mg/L)	$T_{1/2}$ (hr)	Lain-lain		
192 (Jepang)	Studi BA relative Pilot yang membandingkan absorpsi betis tablet 200mg dengan betis penbanding 200mg.	Terbuka, acak, <i>cross-over</i> , dosis 200 mg tunggal	200 mg Tab., p.o. [17762]	20 (10/10) Subyek sehat 27 y (20-35)	83 ± 21	1	217 ± 20		3.1			
195 (Jepang)	Studi BA terbanding xx pada kondisi puasa dan kondisi makan	Terbuka, acak, <i>cross-over</i> , dosis tunggal	200 mg Tab., p.o. [19426]	30 (15/15) Subyek sehat 32 y (26-50)	80 ± 32 83 ± 21	0.5 1	223 ± 19 217 ± 20		2.9			
					120 ± 30	2	350 ± 40					

AUC^* : $AUC_{T_{max}}$ or AUC_{inf}
 C_{min}^{**} : Untuk studi *multiple dose*

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 42 (32-49) 20 71 (58-85) 30 (min) 99 (96-100) (%)	

Tabel 2.1 Ringkasan Studi PK Interaksi Obat-Obat

Studi /Protokol # (negara)	Identitas Produk / Bets # (NME)	Tujuan Studi	Desain Studi	# Subyek/ Masuk/ selesai (L/P)	HV/P ¹ (Usia: rata-rata, kisaran)	Perlakuan Substrat	Obat yang berinteraksi	Parameter Farmakokinetik Substrat Obat	Rata-rata (%CV)	Rata-rata rasio ² Confidence Interval	Lokasi				
								C _{max}	T _{max}	AUC	T _{1/2}	CL/kg	C _{max}	AUC	
001 (USA)	19B Bets 0034	Pengaruh warfarin terhadap Obat X	Acak, Cross over	(8L/4P)/ (7L/4P)	HV (34, 20-41)	Obat X 100 mg bid x 7d	Plasebo	45 (18) mcg/ml	2.0 (30) hr	456 (24) mcg*hr/ml	4.25 (30) hr	0.05 (20) mL/min/kg	1.16	1.16	
						Warfarin 100 mg qd bid x 7d	Warfarin 10 mg qd x 7d	52 (20) mcg/ml	2.1 (35) hr	530 (27) mcg*hr/ml	4.75 (35) hr	0.04 (22) mL/min/kg	1.01-1.30	1.03-1.34	
001 (USA)	19B Bets 0034	Pengaruh obat X terhadap warfarin	acak, Cross over	(8L/4P)/ (7L/4P)	HV (34, 20-41)	Warfarin 10 mg qd bid x 7d	Plasebo	12 (25) mcg/ml	1.5 (30) hr	60 (37) mcg*hr/mL	4.0 (35) hr	0.04 (30) mL/min/kg	1.08	1.07	
						Obat X 100 mg qd x 7d	Obat X 100 mg bid x 7d	13 (20) mcg/ml	1.45 (27) hr	64 (39) mcg*hr/mL	4.2 (37) hr	0.39 (34) mL/min/kg	1.24	1.18	
002 (UK)	19B2 Bets 0035	Pengaruh Cimetidine terhadap Obat X	Cross over, Single sequence	(4L/8P) (4L/8P)	HV (30, 19-45)	Obat X 50 mg bid x 5d	Plasebo	49 (18) mcg/ml	2.1 (30) hr	470 (24) mcg*hr/mL	4.4 (30) hr	0.05 (20) mL/min/kg	1.22	1.36	
						Obat X 50 mg bid x 5d	Cimetidine 200 mg bid x 5d	60 (10) mcg/ml	2.2 (30) hr	640 (24) mcg*hr/mL	5.2 (30) hr	0.03 (20) mL/min/kg	1.03-1.40	1.11-1.53	

¹ HV=Relawan sehat, P=Subyek² Nilai untuk substrat dengan obat berinteraksi / nilai dengan plasebo

Tabel 3.1 Gambaran Studi Khasiat dan Keamanan Klinik

Studi ID	Jumlah Senter Studi	Mulai Studi	Desain	Obat Uji & Perbandingan	Tujuan Studi	# subyek menurut perlakuan masuk/ selesai	Durasi	Jenis kelamin L/P	Diagnosis	Endpoint Primer
PG-2476	1	Agust-94	Acak, <i>double blind</i> , paralel	PT: 30 mg po bid	Khasiat dan Keamanan	27/24	4 minggu	27/23	Hipertensi Ringan	Perubahan tekanan sistolik dan diastolik dari <i>baseline</i> dalam 4 minggu.
	U. Antartika	Selesai: Apr 98 50 / 50	Plasebo	Pbo	Khasiat dan Keamanan	23/21		38 (20-64)	Diastolik 90-100 Sistolik 150-170	
PG-2666	4	Mei-98	Acak, <i>open label</i> , paralel	PT: 100 mg po bid PT: 50 mg po bid PT: 25 mg po bid Plasebo	Khasiat dan Keamanan	34/30	4 minggu, diikuti <i>open label</i> 12 minggu	66/60	Hipertensi Ringan Sistolik 150-170	Perubahan tekanan sistolik dan diastolik dari <i>baseline</i> dalam 4 minggu dan 12 minggu.
	Afiliasi Dokter Florida, Smith & Jones CRO	Masih berlangsung pada Mei 2001 126/400	Plasebo dan respon-dosis		Khasiat dan Keamanan jangka panjang	30/28		55 (24-68)	Diastolik 90-100	
						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>	Endpoints 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		
			165/97	146/87	146/87	4			
			167/96	148/88	148/88	2			
			162/95	153/93	153/93	-4			
	PT: 50 mg po bid	30/28	166/97	160/92	159/91		20		
	PT: 25 mg po bid	34/32					30		
	PT: 10 mg po bid Plasebo	26/20 28/26							

**Sedikan penjelasan

Tabel 4.2 Profil Demografi Subyek dalam Studi Berperbandingan *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 / KTTD	Obat Uji				Pembanding Aktif 1		Pembanding Aktif 2	
	Semua dosis n = 1685	10 mg n = 968	20 mg n = 717	Plasebo 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.								
Kardiovaskuler								
Hipotensi Postural	15 (1%)	10 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)	7 (1%)	6 (2%)	12 (2%)	
Dll.								
Gastrointestinal								
Kontipasi								

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

Sistem Tubuh/ KTD	Kejadian yang Diaporkan Menurut Kelompok Uji							
	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 (%)
DII	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Kardiovaskuler								
Hipotensi Postural								
DII								
Gastrointestinal								
Konstipasi								

Tabel 4.5 Subyek yang *Withdrawal* dari Studi: Studi Berperbandingan
Cut off Date:

Studi	Total	Total <i>Withdrawal</i>				Alasan <i>Withdrawal</i>			Jumlah tanpa data khasiat paska <i>withdrawal</i> N (%)
		Laki-laki/ Perempuan	Usia > 65	Ras (Jelaskan Pengelompokan) ///	KTD N (%)	Kurangnya Khasiat N (%)	Lainnya N (%)		
Studi Obat X	N (%)	N (%) / N (%)	N (%)	N (%) / N (%) / N (%)					
XXXX Placebo									
Studi Obat X									
AAAA Perbandingan A									
Studi Obat X									
BBB Perbandingan B									
Studi Obat X									
CCC Perbandingan C									
Seluruh Studi									

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

Subyek yang *withdrawal* adalah yang dikusutkan tapi tidak menyelesaikan studi (termasuk subyek yang menghentikan pengobatan atau berpindah ke pengobatan lain dan/atau mengahng dari studi)

Studi / Sumber ¹	Senter	Identitas Subyek	Usia (tahun)	Jenis Kelamin	Dosis (mg)	Durasi paparan (Hari)	Diagnosis	Sebab kematian	Pengobatan Lain	Kondisi medis lain	Lokasi Gambaran naratif	Perlakuan: Obat Uji	Cut off Date:

¹PM = Kematian dari pengalaman pasca pemasaran

Daftar ini meliputi seluruh kematian yang memenuhi aturan inklusi, baik yang timbul dari studi klinik atau dari sumber sekunder, misalnya pengalaman pasca pemasaran. Dalam pendafaran 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 30 hari setelah penghentian obat dan juga yang terjadi kemudian namun akibat KTD yang mempunyai onset selama paparan atau selama 30 hari masa *follow up*.

Daftar serupa harus disajikan untuk subyek yang terpapar plasebo dan pembandingan aktif.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH¹

Lampiran XI
Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI
Nomor : HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011
Tentang : Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

PERNYATAAN PENDAFTAR

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :
Jabatan :
Nomor telepon :
Nomor fax :
Alamat *e-mail* :

menyatakan bahwa semua informasi dalam dokumen registrasi untuk memperoleh izin edar atau persetujuan perubahan atau pembaharuan izin edar terhadap:

Nama obat:
Komposisi zat aktif dan kekuatan per unit dosis:
Bentuk sediaan:
Jenis dan besar kemasan:
Pendaftar:
Produsen:
Kategori registrasi (agar diuraikan dengan rinci):

adalah terkini dan benar. Saya menyatakan bahwa saya telah memeriksa dan bertanggung jawab atas:

1. Kelengkapan dokumen yang diserahkan
2. Kebenaran semua informasi yang tercantum dalam dokumen registrasi
3. Kebenaran dan keabsahan dokumen yang dilampirkan untuk menunjang registrasi.
4. Penerapan Pedoman CPOB secara penuh pada semua fasilitas produksi yang terkait dalam proses produksi dan pengawasan obat
5. Formula obat sesuai dengan formula induk dan catatan bets.
6. Prosedur pembuatan sama dengan yang ditetapkan dalam formula induk dan catatan bets.
7. Seluruh bets zat aktif dan zat tambahan berasal dari sumber yang tercantum pada dokumen registrasi.

8. Tiap bets zat aktif dan zat tambahan telah diuji dan memenuhi spesifikasi yang tercantum dalam dokumen registrasi sebelum digunakan dalam proses produksi obat.
9. Tiap bets kemasan telah diuji dan memenuhi spesifikasi yang tercantum dalam dokumen registrasi sebelum digunakan dalam proses produksi obat.
10. Tiap bets obat jadi telah diuji dan memenuhi spesifikasi pelulusan obat jadi yang tercantum dalam dokumen registrasi sebelum dipasarkan.
11. Penanggung Jawab Pelulusan Obat yang akan dipasarkan adalah personel yang kompeten sesuai dengan pedoman CPOB.
12. Prosedur pengujian obat jadi tervalidasi/terverifikasi sesuai pedoman CPOB.
13. Tersedia prosedur tetap untuk penanganan penarikan kembali obat dari peredaran.
14. Semua dokumen registrasi tersedia untuk dievaluasi selama proses inspeksi CPOB.
15. Uji klinik (jika ada) dilakukan sesuai dengan Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB).
16. Tidak melakukan perubahan apapun di luar perubahan yang diajukan^{*)}.

Apabila pernyataan yang kami berikan **tidak sesuai** dengan yang sebenarnya, maka kami bersedia proses registrasi tersebut **dibatalkan**.

.....,Tanggal

Materai

(Nama Jelas)

(Jabatan)

Keterangan:

^{*)} : Khusus untuk registrasi variasi

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

Lampiran XII

Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI

Nomor : HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011

Tentang : Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

KELENGKAPAN DOKUMEN PRA REGISTRASI BARU**A. DOKUMEN ADMINISTRATIF**

1. Surat Pengantar.
2. Sertifikat dan Dokumen Administratif lain sesuai Lampiran 5.
3. Dokumen pertimbangan penetapan jalur ^{a)}
 - 3.1. **Jalur 100 (seratus) hari**
 - Justifikasi bahwa obat diindikasikan untuk penyakit serius dan langka (*orphan drug*), dan/atau
 - Justifikasi bahwa obat diindikasikan untuk terapi penyakit serius yang mengancam nyawa manusia (*life saving*), dan/atau mudah menular kepada orang lain, dan/atau belum ada atau kurangnya pilihan terapi lain yang aman dan efektif, dan/atau
 - Dokumen penunjang untuk program kesehatan masyarakat.
 - 3.2. **Jalur 150 (seratus lima puluh) hari**
 - 3.2.1. Informasi status peredaran dilengkapi bukti yang sah.
 - 3.2.2. *Assessment report* dari badan otoritas terkait dari negara lain dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik.
 - 3.2.1.1. satu dokumen status peredaran di kelompok negara yang menerapkan sistem evaluasi terharmonisasi dan 1(satu) dokumen status peredaran di negara dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik yang dilengkapi dengan minimal 1 (satu) laporan hasil evaluasi independen dari kelompok negara yang menerapkan sistem evaluasi terharmonisasi; atau
 - 3.2.1.2. tiga dokumen status peredaran di negara dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik yang dilengkapi dengan minimal 2 (dua) laporan hasil evaluasi independen dari negara tersebut.
4. Dokumen obat terkait paten (jika perlu)
 - 4.1. Surat Pernyataan terkait Paten.
 - 4.2. Hasil Penelusuran Paten dari Ditjen HKI.
 - 4.3. Hasil kajian mandiri (*Self Assessment*) paten.

B. DOKUMEN MUTU

1. Ringkasan Dokumen Mutu (*Quality overall summary*)
2. Informasi tentang bahan bersumber hewan yang digunakan dalam proses pembuatan zat aktif dan obat
3. Nama, alamat lengkap dan negara dari produsen yang terlibat dalam proses pembuatan zat aktif, obat setengah jadi (*bulk*), obat, pengemas primer dan/atau sekunder, penanggung jawab untuk pelulusan bets, dan/atau pelarut
4. Alur (*flowchart*) dan uraian proses pembuatan dari bahan baku sampai obat

5. Hasil analisis betas bahan baku zat aktif dan obat.
6. *Drug Master File* dari produsen zat aktif untuk zat aktif yang belum pernah digunakan untuk produksi obat yang disetujui di Indonesia.
7. Protokol validasi proses^{b)}
8. Protokol validasi metoda analisa^{b)}
9. Protokol uji stabilitas obat^{b)}
10. Data ekivalensi (ringkasan/protokol) atau justifikasi tidak diperlukan uji ekivalensi^{b)}
11. *Site Master File* (SMF) industri farmasi di luar negeri, yang belum mempunyai produk dengan persyaratan sama yang disetujui beredar di Indonesia (termasuk SMF produsen zat aktif untuk Produk Biologi)

C. DOKUMEN NON-KLINIK (jika perlu)

1. Telaahan non-klinik (*Nonclinical overview*).
2. Ringkasan dan tabel studi non-klinik (*Nonclinical tabulated summary*).

D. DOKUMEN KLINIK (jika perlu)

1. Telaahan klinik (*Clinical overview*).
2. Tabel sinopsis studi klinik (*Tabulated study synopses*).

Keterangan:

- a) : untuk Obat Baru dan Produk Biologi
b) : untuk Obat Produksi Dalam Negeri

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

Lampiran XIII

Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI

Nomor : HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011

Tentang : Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

KELENGKAPAN DOKUMEN REGISTRASI BARU**A. Kategori Registrasi Baru**

Secara rinci, kategori registrasi baru terdiri atas:

- a. Kategori 1 : registrasi Obat Baru dan Produk Biologi, termasuk produk biologi sejenis (PBS)/*Similar Biotherapeutic Product* (SBP), meliputi:
- 1.1 registrasi Obat Baru dengan zat aktif baru, atau Produk Biologi;
 - 1.2 registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan kombinasi baru;
 - 1.3 registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan bentuk sediaan baru;
 - 1.4 registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan rute pemberian baru;
 - 1.5 registrasi Produk Biologi sejenis (PBS)/*Similar Biotherapeutic Product* (SBP).
- b. Kategori 2 : registrasi Obat Copy, meliputi:
- 2.1 registrasi Obat Copy yang memerlukan uji klinik
 - 2.2 registrasi Obat Copy yang tidak memerlukan uji klinik
- c. Kategori 3 : registrasi sediaan lain yang mengandung obat.

B. Kelengkapan Dokumen Registrasi Baru

No.		KATEGORI ^{*)}							
		1					2		3
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
BAGIAN I: KELENGKAPAN DOKUMEN ADMINISTRATIF DAN INFORMASI PRODUK									
A. DOKUMEN ADMINISTRATIF									
1	Surat Pengantar	v	v	v	v	v	v	v	v
2	Formulir Registrasi	v	v	v	v	v	v	v	v
3	Pernyataan Pendaftar	v	v	v	v	v	v	v	v
4	Sertifikat dan dokumen administratif (sesuai dengan status produksi: obat lokal, kontrak, lisensi, ekspor atau impor) sesuai Lampiran 5.	v	v	v	v	v	v	v	v
5	Hasil Pra Registrasi	v	v	v	v	v	v	v	v
6	Kuitansi/Bukti Pembayaran	v	v	v	v	v	v	v	v
7	Dokumen Terkait Paten								
	7.1. Surat Pernyataan terkait paten	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}		v ^{b)}	v ^{b)}	

No.		KATEGORI ²⁾							
		1					2		3
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
	7.2. Hasil penelusuran paten dari DitJenHKI	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}		v ^{b)}	v ^{b)}	
	7.3. Kajian mandiri terkait paten (<i>self assessment</i>)	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}	v ^{a)}		v ^{b)}	v ^{b)}	
8	Surat pernyataan bermaterai dari produsen mengenai penggunaan bahan yang bersumber babi / <i>porcine</i> (jika perlu)	v	v	v	v	v	v	v	v
9	Surat keterangan dari produsen mengenai penggunaan bahan baku bersumber dari hewan atau bahan baku bersumber dari tumbuhan (termasuk tetapi tidak terbatas pada gelatin; laktosa monohidrat; magnesium stearat; bahan-bahan yang mengandung asam lemak seperti stearat, oleat, palmitat; gliserin dan jenis lemak hidrogenasi; DHA; asam arakhidonat; eudragit). (jika perlu) Jika bersumber dari hewan disertai dengan informasi sumber hewan dan surat keterangan bebas BSE/TSE	v	v	v	v	v	v	v	v
B. INFORMASI PRODUK DAN PENANDAAN									
1	Informasi Produk	v	v	v	v	v	v	v	v
2	Penandaan	v	v	v	v	v	v	v	v
3	Contoh obat dan kemasan dalam bentuk foto atau gambar sesuai aslinya (<i>mock up/dummy</i>)	v	v	v	v	v	v	v	v
BAGIAN II: KELENGKAPAN DOKUMEN MUTU									
Sub Bagian A. Ringkasan Dokumen Mutu (RDM)		v	v	v	v	v	v	v	v
Sub. Bagian B. Dokumen Mutu									
	S. ZAT AKTIF								
	S.1. Informasi Umum								
	1.1. Tata Nama	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	1.2. Rumus Kimia	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	1.3. Sifat-sifat Umum	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	S.2. Proses Produksi dan Sumber Zat Aktif								v
	2.1. Produsen	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	2.2. Uraian dan Kontrol Proses Pembuatan	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	2.3. Kontrol terhadap bahan	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	2.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v

No.		KATEGORI ²⁾							
		1					2		3
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
	2.5. Validasi proses dan/atau Evaluasi	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	2.6. Pengembangan proses pembuatan	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	S.3. Karakterisasi/Spesifikasi								v
	3.1. Elusidasi dari struktur dan Karakterisasi	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	3.2. Bahan Pengotor	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	S.4. Pengujian Zat Aktif								v
	4.1. Spesifikasi	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	4.2. Prosedur Analisis	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	4.3. Validasi Prosedur Analisis	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v ^{d)}	v ^{d)}	v
	4.4. Analisis Bets	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	4.5. Justifikasi spesifikasi	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	S.5. Baku Pembanding	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v	v	v	v
	S.6. Spesifikasi dan Pengujian Kemasan	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	S.7. Stabilitas	v	v	v ^{c)}	v ^{c)}	v			v
	P. OBAT								
	P.1. Pemerian dan Formula	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.2. Pengembangan Produk								
	2.1. Informasi Studi Pengembangan	v	v	v	v	v	v	v	v
	2.2. Komponen Obat	v	v	v	v	v	v	v	v
	2.3. Obat	v	v	v	v	v	v	v	v
	2.4. Pengembangan Proses Pembuatan	v	v	v	v	v	v	v	v
	2.5. Sistem Kemasan	v	v	v	v	v	v	v	v
	2.6. Atribut Mikrobiologi	v	v	v	v	v			v
	2.7. Kompatibilitas	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.3. Prosedur Pembuatan								
	3.1. Produsen	v	v	v	v	v	v	v	v
	3.2. Formula bets	v	v	v	v	v	v	v	v
	3.3. Proses Pembuatan dan Kontrol Proses	v	v	v	v	v	v	v	v
	3.4. Kontrol terhadap Tahapan Kritis dan Produk Antara	v	v	v	v	v	v	v	v
	3.5. Validasi Proses dan/atau Laporan	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.4. Spesifikasi dan Metode Pengujian Zat Tambahan								

No.		KATEGORI ²⁾							
		1					2		3
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
	4.1. Spesifikasi	v	v	v	v	v	v	v	v
	4.2. Metode analisis	v	v	v	v	v	v	v	v
	4.3. Zat tambahan bersumber dari Hewan dan/atau Manusia	v	v	v	v	v	v	v	v
	4.4. Zat Tambahan Baru	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.5. Spesifikasi dan Metode Pengujian Obat								
	5.1. Spesifikasi	v	v	v	v	v	v	v	v
	5.2. Metode analisis	v	v	v	v	v	v	v	v
	5.3. Laporan Validasi Prosedur Metoda Analisa	v	v	v	v	v	v	v	v
	5.4. Analisis Bets	v	v	v	v	v	v	v	v
	5.5. Karakterisasi Zat Pengotor	v	v	v	v	v			v
	5.6. Justifikasi Spesifikasi	v	v	v	v	v			v
	P.6. Baku pembanding	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.7. Spesifikasi dan Metode Pengujian Kemasan	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.8. Stabilitas	v	v	v	v	v	v	v	v
	P.9. Bukti Ekuivalensi						v		
	Sub Bagian C. Daftar Referensi	v	v	v	v	v	v	v	v
BAGIAN III: KELENGKAPAN DOKUMEN NON KLINIK									
	Sub Bagian A. Tinjauan Non Klinik	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
	Sub Bagian B. Ringkasan dan Matriks Studi Non Klinik	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
1	Ringkasan Non Klinik	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
2	Isi dari ringkasan dan matriks studi Non Klinik	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
	Sub Bagian C. Laporan Uji Non Klinik (jika perlu)	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
1	Daftar Isi Laporan Studi Non Klinik	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
2	Laporan Studi Farmakologi	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
3	Laporan Studi Farmakokinetik	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
4	Laporan Studi Toksikologi	v	v	v ^{e)}	v	v			v ^{f)}
	Sub Bagian D. Daftar Pustaka Kunci	v	v	v	v	v	v	v	v
BAGIAN IV: KELENGKAPAN DOKUMEN KLINIK									
	Sub Bagian A. Telaahan Klinik	v	v	v	v	v	v ^{g)}		v
	Sub Bagian B. Rangkuman Klinik						v ^{g)}		

No.		KATEGORI ²⁾							
		1					2		3
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
1	Rangkuman Penelitian-penelitian Biofarmasetika dan Metode-Metode Analisis yang Berhubungan	v	v	v	v	v			v
2	Rangkuman Penelitian-penelitian Farmakologi Klinik	v	v	v	v	v			v
3	Rangkuman Khasiat Klinik	v	v	v	v	v			v
4	Rangkuman Keamanan Klinik	v	v	v	v	v			v
5	Sinopsis Penelitian-penelitian Individual	v	v	v	v	v			v
Sub Bagian C. Matriks Seluruh Penelitian Klinik		v	v	v	v	v	v ^{g)}		v
Sub Bagian D. Laporan Penelitian Klinik		v	v	v	v	v	v ^{g)}		v
1	Daftar Isi Laporan Penelitian Klinik	v	v	v	v	v			v
2	Laporan Penelitian Klinik								
	2.1 Laporan Penelitian Biofarmasetika	v	v	v	v				v
	2.1.1. Laporan Penelitian ketersediaan hayati (BA)								
	2.1.2. Laporan Penelitian Perbandingan Ketersediaan Hayati (BA) dan bioekivalensi (BE)								
	2.1.3. Laporan Penelitian Korelasi in vitro-in vivo								
	2.1.4. Laporan Metode Bioanalitik dan Analitik untuk Penelitian pada Manusia								
	2.2 Laporan Penelitian yang berhubungan dengan Farmakokinetik menggunakan Biomaterial Manusia	v	v	v	v	v			v
	2.2.1 Laporan Penelitian Ikatan Protein Plasma								
	2.2.2. Laporan Metabolisme hati dan Penelitian Interaksi Obat								
	2.2.3. Laporan Penelitian Menggunakan Biomaterial Manusia Lain								
	2.3 Laporan Penelitian Farmakokinetika (FK) Pada Manusia	v	v	v	v	v			v
	2.3.1. Laporan Penelitian PK pada Subjek Sehat dan Tolerabilitas Awal								
	2.3.2. Laporan Penelitian PK pada Pasien dan Laporan Tolerabilitas Awal								
	2.3.3. Laporan Penelitian PK pada Populasi								
	2.4 Laporan Penelitian Farmakodinamika (FD) Pada Manusia	v	v	v	v	v			v
	2.4.1. Laporan Penelitian PD pada Subjek Sehat dan PK/ PD								
	2.4.2. Laporan Penelitian PD pada Pasien dan PK / PD								
	2.5 Laporan Penelitian Khasiat dan Keamanan	v	v	v	v	v			v

No.		KATEGORI ^{g)}							
		1					2		3
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
	2.5.1. Penelitian Laporan Penelitian Klinis Terkendali Isu ke Indikasi Diklaim								
	2.5.2. Penelitian Laporan Penelitian Klinis yang tidak terkontrol								
	2.5.3. Laporan Analisis Data dari Lebih dari Satu penelitian, Termasuk Analisis Formal Terpadu, Meta-analisis, dan <i>Bridging Analysis</i> .								
	2.5.4. Laporan Penelitian Klinis Lain								
3	Laporan Pengalaman Pasca Pemasaran	v	v	v	v	v			v
4	Formulir Laporan Kasus dan Daftar Pasien Individual (jika perlu)	v	v	v	v	v			v
	Sub Bagian E. Daftar Rujukan Literatur utama	v	v	v	v	v	v ^{g)}		v

Keterangan :

- V^{a)} : jika pendaftar bukan inovator atau tidak mendapat penunjukan/lisensi dari inovator
V^{b)} : untuk obat copy pertama
V^{c)} : jika sumber zat aktif berbeda dari yang disetujui
V^{d)} : untuk zat aktif non kompendial
V^{e)} : untuk rute pemberian baru
V^{f)} : dipersyaratkan untuk komponen obat yang belum pernah disetujui
V^{g)} : untuk obat copy yang memerlukan uji klinik
*) : registrasi obat impor bentuk ruahan yang akan dikemas kembali dan diedarkan di Indonesia didaftarkan bersamaan dengan kemasan siap edarnya

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

Lampiran 14

Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI

Nomor : HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011

Tentang : Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

**KELENGKAPAN DOKUMEN
REGISTRASI OBAT KHUSUS EKSPOR**

NO		KHUSUS EKSPOR	
		Obat Impor	Obat Produksi Dalam Negeri
1	Surat Pengantar	v	v
2	Formulir Registrasi	v	v
3	Pernyataan Pendaftar	v	v
4	Sertifikat dan dokumen administratif	v	v
	4.1 Izin industri farmasi	v	v
	4.2 Sertifikat CPOB pendaftar	v	v
	4.3 Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dari produsen sesuai bentuk sediaan yang didaftarkan	v	-

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

Lampiran 15

Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI

Nomor : HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011

Tentang : Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

**JENIS PERUBAHAN, PERSYARATAN DAN KELENGKAPAN
DOKUMEN REGISTRASI VARIASI****A. Dokumen Administratif Registrasi Variasi**

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

1. Surat Pengantar.
2. Formulir Registrasi.
3. Pernyataan Pendaftar.
4. Sertifikat dan dokumen administratif (sesuai dengan status produksi: obat produksi dalam negeri, kontrak, lisensi, impor) sesuai Lampiran 5.
5. Hasil Pra Registrasi (jika dipersyaratkan).
6. Kuitansi/Bukti Pembayaran.
7. Dokumen lain-lain.
 - 7.1. Surat pernyataan terkait pemenuhan persyaratan registrasi variasi (misal: surat pernyataan bahwa prosedur pengujian zat aktif tidak berubah untuk registrasi variasi pengetatan batas spesifikasi zat aktif).
 - 7.2. Copy NIE dan semua surat persetujuan perubahan yang diterbitkan oleh Badan POM beserta lampirannya.
 - 7.3. Tabel sandingan perubahan yang diajukan, termasuk referensi perubahan.
 - 7.4. Justifikasi terhadap perubahan yang diajukan.

B. Dokumen Teknis Registrasi Variasi

Dokumen teknis diserahkan sesuai dengan Registrasi Variasi yang diajukan.

KATEGORI 4 : REGISTRASI VARIASI MAJOR (VaMa)

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
A. Perubahan informasi produk yang mempengaruhi aspek khasiat keamanan yang memerlukan data uji klinik			
1.	Perubahan indikasi dan/atau posologi; penambahan indikasi dan/atau posologi baru		<p>A. Informasi produk</p> <p>B. Dokumen non-klinik (jika perlu)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinjauan Non-Klinik 2. Ringkasan dan Matriks Studi Non-Klinik <p>C. Dokumen klinik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinjauan klinik 2. Ringkasan klinik 3. Matriks studi klinik untuk pengajuan perubahan atau penambahan indikasi dan/atau posologi. 4. Laporan studi klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik) 5. Laporan keamanan pasca pemasaran (PSUR) sampai periode terbaru. 6. Referensi lain.
2.	Perubahan informasi produk yang mempengaruhi aspek keamanan		<p>A. Informasi produk</p> <p>B. Dokumen non-klinik (jika perlu)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinjauan non-klinik atau dokumen justifikasi perubahan/penambahan informasi non-klinik 2. Ringkasan dan matriks studi non-klinik (sesuai perubahan yang diajukan) <p>C. Dokumen klinik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinjauan klinik atau dokumen justifikasi perubahan/penambahan informasi klinik 2. Daftar dokumen penunjang perubahan informasi

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			produk yang diajukan 3. Matriks studi klinik yang tersedia untuk pengajuan perubahan informasi produk 4. Laporan Studi Klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik) 5. Laporan Keamanan Pasca Pemasaran (PSUR) sampai periode terbaru (jika perlu) 6. Referensi lain (jika perlu)
B. Perubahan terkait zat aktif dan/atau formula yang mempengaruhi aspek khasiat-keamanan yang memerlukan data uji klinik			
1.	Perubahan terkait zat aktif dan/atau formula yang memerlukan uji klinik		A. Informasi produk B. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Dokumen mutu zat aktif lengkap 2. Dokumen mutu obat lengkap C. Dokumen klinik <ol style="list-style-type: none"> 1. Tinjauan klinik atau dokumen justifikasi perubahan/penambahan informasi klinik 2. Daftar dokumen penunjang perubahan informasi produk yang diajukan 3. Matriks studi klinik yang tersedia untuk pengajuan perubahan informasi produk 4. Laporan Studi Klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik) 5. Laporan Keamanan Pasca Pemasaran (PSUR) sampai periode terbaru

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			(jika perlu) 6. Referensi lain (jika perlu)
C. Perubahan informasi produk yang mempengaruhi aspek keamanan yang tidak memerlukan data uji klinik			
1.	Perubahan informasi produk yang mempengaruhi aspek keamanan	Khusus Obat Baru dan Produk Biologi	1. Informasi produk 2. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan 3. Laporan keamanan Pasca Pemasaran (jika perlu) 4. Referensi lain
D. Perubahan terkait mutu zat aktif			
1.	Perubahan dan/atau penambahan produsen zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Spesifikasi zat aktif tidak berubah - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perbandingan data analisis bets zat aktif (2 skala pilot/produksi) dari produsen lama dan baru (khusus produk biologi bets analisis dari minimal 3 bets zat aktif berurutan skala pilot/produksi) 2. Laporan stabilitas zat aktif (jika perlu) 3. Perbandingan data analisis bets obat dari dua bets obat (skala pilot/produksi) dari produsen zat aktif baru dan lama (khusus produk biologi bets analisis dari minimal 3 bets berurutan skala pilot/produksi) 4. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap 5. Data uji ekivalensi (in vitro/in vivo) (jika perlu) 6. Khusus produk biologi dilengkapi dengan dokumen mutu zat aktif lengkap kecuali bagian S.1
2.	Perubahan proses pembuatan zat aktif atau	- Tidak termasuk zat aktif produk biologi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian sintesa zat aktif 2. Perbandingan data

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
	bahan awal/ produk antara zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk zat aktif yang dipersyaratkan uji BE (misal : <i>pellet sustained release</i>) - Tidak menggunakan bahan baku yang bersumber manusia/hewan dimana memerlukan data keamanan viral - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<p>analisis bets zat aktif (2 skala pilot/produksi) dari proses pembuatan lama dan baru</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Laporan stabilitas zat aktif dengan proses pembuatan baru 4. Perbandingan data analisis bets dari 2 bets obat (skala pilot/produksi) antara zat aktif dengan proses pembuatan lama dan baru 5. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap
3.	Perubahan spesifikasi IPC dalam proses pembuatan zat aktif.	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Untuk perubahan apapun terhadap spesifikasi IPC dalam proses pembuatan zat aktif. - Spesifikasi zat aktif dan obat tidak berubah. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi perubahan disertai data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung perubahan yang diajukan. 2. Perbandingan spesifikasi IPC antara yang sudah disetujui dan yang diajukan dengan perubahan yang diberi tanda. 3. Analisis bets untuk semua uji dalam IPC yang diajukan minimal 3 bets.
4.	Perubahan spesifikasi zat aktif non farmakope	<ul style="list-style-type: none"> - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi zat aktif yang baru 2. Metode analisis zat aktif 3. Laporan validasi metode analisis zat aktif 4. Data analisis bets zat aktif untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru (2 skala pilot/produksi) 5. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
5.	Perubahan spesifikasi <i>release</i> dan <i>shelf-life</i> zat aktif.	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Untuk perubahan apapun terhadap spesifikasi <i>release</i> dan <i>shelf life</i> zat aktif. - Spesifikasi obat tidak berubah. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi perubahan disertai data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung perubahan yang diajukan. 2. Perbandingan spesifikasi <i>release</i> dan/atau <i>shelf-life</i>, antara yang sudah disetujui dan yang diajukan dengan perubahan yang diberi tanda. 3. Analisis bets zat aktif untuk semua uji dalam spesifikasi yang diajukan (minimal 3 bets). 4. Untuk setiap perubahan pada <i>stability-indicating parameter</i> dalam spesifikasi: <ul style="list-style-type: none"> - Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal 3 bets zat aktif produksi yang diuji sesuai spesifikasi yang diajukan sesuai pedoman stabilitas yang relevan DAN - Surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i> yang disetujui, bila perlu, dan melaporkan ke Badan POM bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) dan bila diperlukan.
6.	Penggantian <i>Master Cell/Seed Bank</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Untuk pembuatan <i>master cell/seed bank</i> baru yang berasal dari <i>original or pre-approved master</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sumber, riwayat dan jumlah pasase dari <i>master cell/seed</i> baru dengan dokumentasi semua <i>raw material</i> yang berasal dari hewan atau manusia

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p><i>cell/seed bank or working cell/seed bank</i> dengan cara subkloning.</p> <p>– Tidak terkait dengan perubahan apapun pada <i>host cell line</i>.</p>	<p>yang digunakan dalam keseluruhan riwayat kultur.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Hasil semua uji identitas, termasuk karakteristik sitogenetik yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi sel. 3. Hasil semua uji <i>adventitious agent</i> yang ada terhadap donor dan <i>master cell</i> baru; 4. Karakteristik pertumbuhan dan ekspresi bila substrat sel digunakan untuk memproduksi protein rekombinan. Termasuk evaluasi <i>copy number</i> dan stabilitas asam nukleat yang diintroduksi serta kuantitas dan kualitas <i>express</i> protein sampai pada tingkat pasase yang melebihi waktu siklus produksi yang diantisipasi. 5. Stabilitas sel yang tervalidasi saat penyimpanan beku dan kondisi penyimpanan menggunakan data <i>cell recovery</i> atau <i>viability</i>. 6. Untuk <i>viral master seed</i>, semua dokumen terkait semua manipulasi terhadap fenotipe virus misalnya atenuasi virulensi atau <i>genetic re-assortment</i> atau rekombinan. Termasuk penetapan sekuen asam nukleat dan sumber bahan awal bersumber biologi. 7. Data uji sterilitas, mikoplasma, <i>adventitious virus</i> (bila diperlukan) 8. Komparabilitas zat aktif yang disetujui dan yang diajukan dalam hal karakterisasi

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			<p>fisikokimia, aktivitas biologi dan profil <i>impurity</i>.</p> <p>9. Data analisis bets (dalam tabel) minimal 3 bets zat aktif yang berasal dari <i>cell/seed bank</i> baru dan lama.</p> <p>10. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal 3 bets yang diproduksi menggunakan <i>cell/seed bank</i> baru sesuai pedoman stabilitas yang relevan; dan Surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i> yang disetujui, bila perlu, dan melaporkan ke Badan POM bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta oleh Badan POM.</p>
7.	Perubahan zat tambahan pada zat aktif produk biologi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Untuk setiap perubahan kualitatif atau kuantitatif zat tambahan pada zat aktif. 2. Perubahan zat tambahan tidak mempengaruhi metode uji spesifikasi pelulusan dan masa edar obat jadi. 3. Formula bets dan spesifikasi obat jadi tidak berubah. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi perubahan, diberikan berupa pengembangan farmasetik yang sesuai (termasuk aspek stabilitas dan pengawetan dengan antimikroba bila sesuai). 2. Uraian dan <i>flowchart</i> proses pembuatan zat aktif. 3. Spesifikasi zat tambahan lama dan baru. 4. CoA zat tambahan baru. 5. Sandingan spesifikasi zat aktif lama dan baru. 6. Informasi yang menunjukkan komparabilitas zat tambahan antara yang disetujui dan yang diajukan dalam hal karakterisasi fisiko-kimia dan profil

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			<p><i>impurity.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Stabilitas zat aktif dengan zat tambahan baru. 8. Untuk zat tambahan yang berisiko TSE, bila perlu: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Certificate of Suitability</i> untuk zat tambahan - Bukti terdokumentasi yang menunjukkan bahwa risiko TSE zat tambahan telah dievaluasi. 9. Spesifikasi <i>release</i> dan <i>shelf-life</i> obat. 10. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) minimal 3 bets obat yang diproduksi menggunakan zat aktif dengan zat tambahan yang baru dan yang diajukan. 11. Hasil studi stabilitas minimal 3 bets obat yang diproduksi menggunakan zat aktif dengan zat tambahan yang baru sesuai pedoman stabilitas yang relevan dan surat pernyataan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i> (bila diperlukan) dan melaporkan ke Badan POM bila ada hasil yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta.
8.	Perubahan prosedur pengujian IPC dalam proses pembuatan zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Untuk setiap perubahan prosedur pengujian untuk release atau uji stabilitas obat. - Spesifikasi zat aktif tidak berubah - 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian metode uji yang diajukan 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan.

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
9.	Perubahan prosedur pengujian zat aktif untuk release/studi stabilitas	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Untuk setiap perubahan prosedur pengujian untuk release atau uji stabilitas zat aktif. - Spesifikasi zat aktif tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian metode uji yang diajukan 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan.
10.	Perubahan prosedur pengujian zat tambahan pada zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Untuk setiap perubahan prosedur pengujian zat tambahan pada zat aktif. - Spesifikasi zat aktif dan obat tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian metode uji yang diajukan 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan. 4. Spesifikasi zat tambahan
11.	Perubahan sistem kemasan zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi Untuk setiap perubahan, termasuk tipe kemasan, komposisi kualitatif dan kuantitatif, bentuk dan dimensi sistem kemasan yang bersentuhan langsung dengan zat aktif. - Untuk setiap perubahan yang tidak termasuk kategori Perubahan Minor. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi bahan konstruksi dan fitur desain sistem kemasan yang diajukan. 2. Laporan studi kompatibilitas, <i>leaching materials</i>, <i>leak test</i>, dll. untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Laporan validasi proses produksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan (bila perlu). 4. Spesifikasi <i>release</i> dan <i>shelf-life</i> zat aktif. 5. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal 3 betas zat aktif yang diproduksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan sesuai dengan studi stabilitas yang relevan dan surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i>, bila perlu, dan

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			melaporkan ke Badan POM bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta.
12.	Penambahan/update/perubahan pada <i>Plasma Master File</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Variasi dilakukan terhadap produk darah yang telah terdaftar. - Perubahan memiliki pengaruh potensial pada mutu dan keamanan produk. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sertifikat <i>GMP</i> fasilitas pengumpulan dan pemrosesan plasma dan/atau surat pernyataan <i>GMP compliance</i> dari fasilitas pengumpulan dan pemrosesan plasma dalam kasus <i>update</i>/perubahan sumber plasma. 2. Spesifikasi pelulusan dan masa edar zat aktif 3. Spesifikasi pelulusan dan masa edar obat jadi. 4. Data analisis betas komparatif (dalam bentuk tabel) minimal 3 betas yang diproduksi menggunakan sumber plasma yang disetujui dan sumber plasma baru. 5. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal 3 betas yang diproduksi menggunakan sumber <i>PMF</i> baru dan/atau sumber plasma baru, sesuai pedoman stabilitas yang relevan. 6. Laporan <i>Adventitious Agents Safety Evaluation</i>, bila diperlukan. 7. <i>Expert statement</i> yang menyebutkan garis besar perubahan yang dilakukan terhadap <i>PMF</i> baru atau dokumen yang berisi evaluasi terhadap pengaruh potensial perubahan <i>PMF</i> terhadap obat jadi, termasuk penilaian risiko spesifik. 8. Untuk <i>PMF</i>

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			baru/berubah, harus disertai: <ol style="list-style-type: none"> a. <i>PMF</i> baru/versi baru b. spesifikasi plasma dan data analisis <i>bets plasma pool</i> c. Surat resertifikasi tahunan EMA, dan bila ada laporan hasil <i>assessment</i> resertifikasi. d. <i>Letter of Access</i> yang dikeluarkan oleh <i>PMF holder</i> ke Pemilik produk dan e. informasi pada bagian S.2.3 yang mencakup: <ul style="list-style-type: none"> • Sumber dan pengumpulan plasma • Karakteristik donasi • Data epidemiologi mengenai <i>blood transmissible infections</i> • Kriteria seleksi/eksklusi • Mutu dan keamanan plasma • Kondisi penyimpanan dan transport plasma • Spesifikasi plasma dan data analisis <i>bets plasma pool</i>
E. Perubahan terkait mutu obat jadi			
1.	Peningkatan ukuran <i>bets</i> obat lebih dari 10 kali	<ul style="list-style-type: none"> – Tidak termasuk produk biologi – Harus melaporkan setiap perubahan cara pembuatan dan/atau pengawasan in-proses. – Formula dan spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah. – Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proses pembuatan dan kontrol proses 2. Formula <i>bets</i> 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir 4. Hasil validasi proses pembuatan obat 5. Spesifikasi obat 6. Hasil analisis <i>bets</i> obat 7. Perbandingan data analisis <i>bets</i> antara <i>bets</i> produksi sebelumnya (3 <i>bets</i> obat skala

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi</p>	<p>produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari 2 bets obat skala produksi). 8. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap</p>
2.	<p>Peningkatan ukuran bets obat hingga 10 kali, untuk produk steril</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi - Perubahan tidak mempengaruhi spesifikasi obat; harus melaporkan setiap perubahan cara pembuatan dan/atau pengawasan <i>in-process</i> yang dilakukan terhadap perubahan yang terkait dengan ukuran bets misal penggunaan alat dengan besar berbeda - Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui - Perubahan tidak mempengaruhi reproduktibilitas dan/atau konsistensi obat - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proses pembuatan dan kontrol proses 2. Formula bets 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir 4. Hasil validasi proses pembuatan obat dan hasil validasi proses sterilisasi 5. Spesifikasi obat 6. Hasil analisis bets obat 7. Perbandingan data analisis bets dari minimal 2 bets obat skala produksi yang lama dan baru 8. Laporan stabilitas obat dari skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap
3.	<p>Penurunan ukuran bets obat hingga 10 kali, untuk produk steril</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi - Perubahan tidak mempengaruhi spesifikasi obat; harus melaporkan setiap perubahan cara pembuatan dan/atau pengawasan <i>in-</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proses pembuatan dan kontrol proses 2. Formula bets 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir 4. Laporan hasil validasi proses pembuatan obat

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p><i>process</i> yang dilakukan terhadap perubahan yang terkait dengan ukuran bets misal penggunaan alat dengan besar berbeda</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui - Perubahan tidak mempengaruhi reproduisibilitas dan/atau konsistensi obat - Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan obat atau masalah stabilitas - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 5. Spesifikasi obat 6. Hasil analisis bets obat 7. Perbandingan data analisis bets dari minimal 2 bets obat skala produksi yang lama dan baru 8. Laporan stabilitas obat dari skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap
4.	Perubahan ukuran bets obat	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi. - Tidak ada perubahan spesifikasi pelulusan dan masa edar obat jadi - Tidak ada perubahan metode pembuatan obat jadi - Tidak ada perubahan komposisi obat 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Deskripsi dan komposisi 2. Formula bets 3. Proses produksi 4. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir 5. Laporan hasil validasi proses pembuatan obat 6. Spesifikasi obat (pelulusan dan masa edar) 7. Perbandingan analisis bets obat jadi antara skala produksi yang telah disetujui dengan minimal 1 bets skala produksi yang diajukan. 8. Komitmen untuk menyerahkan data

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			<p>analisis bets untuk 2 bets obat skala produksi berikutnya.</p> <p>9. Data stabilitas obat dan/atau komitmen stabilitas</p>
5.	Perubahan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul sediaan gastro-resistant, modifikasinya atau sediaan lepas lambat	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi - Formula obat (kualitatif) tidak berubah - Komposisi penyalut dan cangkang kapsul tidak berubah - Profil disolusi obat tidak berubah untuk bentuk sediaan padat (bila diperlukan) - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah kecuali berat penyalut - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Formula bets 2. Hasil analisis bets obat 3. Perbandingan data analisis bets obat dari minimal 2 bets obat (skala pilot/produksi) dari penyalut tablet atau cangkang kapsul yang lama dan baru 4. Data uji disolusi terbanding dari minimal 2 bets skala pilot obat dengan formula baru dan 2 bets skala produksi obat jadi dengan formula lama 5. Hasil analisis bets obat 6. Laporan stabilitas obat 2 bets skala pilot obat dengan formula baru dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap 7. Data uji ekivalensi (<i>in vitro/ in vivo</i>) jika perlu 8. Justifikasi tidak melakukan uji BE baru
6.	Perubahan kuantitatif dan/atau kualitatif zat tambahan	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk Produk Biologi - Tidak untuk perubahan yang memerlukan data uji klinik (khasiat dan keamanan) - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian dan formula 2. Pengembangan farmasetika 3. Baku pembanding 4. Formula bets 5. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir 6. Laporan hasil validasi proses pembuatan obat 7. Kontrol terhadap zat tambahan 8. Spesifikasi obat 9. Prosedur analisis obat 10. Laporan hasil validasi metode analisis obat

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			11. Hasil analisis bets obat 12. Perbandingan data analisis bets obat dari minimal dua bets (skala pilot/produksi) dari formula lama dan baru 13. Data uji disolusi terbanding formula lama dan baru jika dipersyaratkan uji BE 14. Hasil uji keseragaman kadar (untuk <i>scoring</i> atau <i>break-line</i>) 15. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap 16. Data uji ekivalensi (<i>in vitro/ in vivo</i>) jika perlu 17. Justifikasi tidak melakukan uji BE
7.	Perubahan zat tambahan produk biologi	<ul style="list-style-type: none"> - Untuk setiap perubahan kualitatif atau kuantitatif formulasi zat tambahan pada obat jadi - Perubahan zat tambahan tidak mempengaruhi metode uji spesifikasi pelulusan dan masa edar obat jadi. 	1. Sandingan formula bets dan per unit dosis obat yang disetujui dan diajukan 2. Justifikasi perubahan harus diberikan berupa pengembangan farmasetik yang sesuai (termasuk aspek stabilitas dan pengawetan dengan antimikroba bila sesuai) 3. Informasi yang menunjukkan komparabilitas zat tambahan antara yang disetujui dan yang diajukan dalam hal karakterisasi fisiko-kimia dan profil <i>impurity</i> . 4. Untuk zat tambahan yang berisiko TSE, bila perlu, : <ul style="list-style-type: none"> - <i>Certificate of Suitability</i> untuk zat tambahan - Bukti

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			<p>terdokumentasi yang menunjukkan bahwa risiko TSE zat tambahan telah dievaluasi.</p> <p>5. Sandingan spesifikasi <i>release</i> dan <i>shelf-life</i> obat yang disetujui dan yang diajukan.</p> <p>6. Perbandingan data analisis bets (dalam bentuk tabel) minimal 3 bets obat yang diproduksi sesuai formulasi yang disetujui dan yang diajukan.</p> <p>7. Hasil studi stabilitas minimal 3 bets obat yang diproduksi dengan formula yang diajukan sesuai pedoman stabilitas yang relevan dan surat pernyataan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i>, bila diperlukan, dan melaporkan ke Badan POM bila ada hasil yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta.</p>
8.	Perubahan proses produksi obat yang dapat mempengaruhi stabilitas	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi - Tidak mempengaruhi efikasi keamanan produk - Validasi proses / konsistensi produksi sudah dilakukan - Formula dan spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pengembangan farmasetika 2. Proses pembuatan dan kontrol proses 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir 4. Laporan hasil validasi proses pembuatan obat 5. Hasil analisis bets obat 6. Perbandingan data analisis bets antara proses produksi sebelumnya (3 bets obat skala produksi) dan yang saat ini

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi	diajukan (minimum dari 2 bets obat skala produksi atau 1 bets obat skala produksi dan 2 bets obat skala pilot). 7. Laporan stabilitas obat dari 2 bets obat skala produksi atau 1 bets obat skala produksi dan 2 bets obat skala pilot dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap
9.	Perubahan proses pembuatan obat jadi di produsen obat jadi yang sama	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Untuk perubahan apapun dalam proses pembuatan dan/atau perubahan skala produksi pada setiap tahap proses pembuatan obat jadi. - Untuk perubahan apapun yang tidak terdapat dalam Variasi Minor 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ringkasan laporan dan studi validasi proses pembuatan yang diajukan. 2. Spesifikasi pelulusan dan masa edar obat. 3. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) menggunakan minimal 3 bets obat yang diproduksi menggunakan proses yang disetujui dan yang diajukan. 4. Laporan studi stabilitas minimal 3 bets obat yang diproduksi menggunakan proses yang diajukan sesuai pedoman stabilitas yang relevan dan surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i>, bila diperlukan, dan melaporkan ke Badan POM bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta. 5. Surat berisi pernyataan bahwa: <ol style="list-style-type: none"> a. tidak ada perubahan dalam hal profil <i>impurity</i> kualitatif dan kuantitatif atau sifat fisikokimia; b. Perubahan tidak

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			<p>memberikan perubahan negatif pada reproduibilitas proses.</p> <p>c. Perubahan yang dilakukan bukan akibat dari kejadian yang tidak diharapkan ketika produksi atau karena masalah stabilitas.</p> <p>d. Spesifikasi obat jadi tidak berubah.</p>
10.	Perubahan tempat sebagian atau keseluruhan tahapan produksi obat	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi - Hasil inspeksi CPOB 2 (dua) tahun terakhir memuaskan - Tidak ada perubahan formula, sumber bahan baku zat aktif dan zat tambahan, proses produksi, spesifikasi obat, dan spesifikasi bahan kemasan - Validasi proses pembuatan obat sudah dilakukan sesuai protokol dari 3 bets obat skala produksi, atau minimum 1 bets obat skala pilot dan komitmen validasi proses 3 bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya - Transfer metode analisis dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat. - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk (jika perlu) 2. Penandaan pada kemasan (jika perlu) 3. Proses pembuatan dan kontrol proses 4. Flowchart proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir 5. Laporan hasil validasi proses pembuatan obat pada tempat baru 6. Laporan hasil validasi/verifikasi metode analisis yang merupakan transfer metode dari tempat lama ke tempat baru 7. Hasil analisis bets obat 8. Perbandingan Data analisis bets antara tempat produksi sebelumnya (3 bets obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari 2 bets obat skala produksi atau 1 bets obat skala produksi dan 2 bets obat skala pilot). 9. Perbandingan data profil disolusi antara obat dari tempat produksi lama dan baru (jika perlu) 10. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			11. Data uji ekivalensi (in vitro/in vivo) jika perlu
11.	Perubahan tempat pengemasan primer obat	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak untuk produk steril - Hasil inspeksi CPOB 2 (dua) tahun terakhir memuaskan - Tidak ada perubahan formula, sumber bahan baku zat aktif dan zat tambahan, proses produksi, spesifikasi obat, dan spesifikasi bahan kemasan - Validasi proses pengemasan primer obat sudah dilakukan sesuai protokol dari 3 bets obat skala produksi, atau minimum 1 bets obat skala pilot dan komitmen validasi proses 3 bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk (jika perlu) 2. Penandaan pada kemasan (jika perlu) 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir dan informasi lokasi tiap tahap produksi sampai pengemasan akhir 4. Laporan hasil validasi proses pengemasan primer di tempat baru 5. Hasil analisis bets obat 6. Perbandingan data analisis bets antara tempat produksi sebelumnya (3 bets obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari 2 bets obat skala produksi atau 1 bets obat skala produksi dan 2 bets obat skala pilot). 7. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap
12.	Perubahan spesifikasi obat non Farmakope	<ul style="list-style-type: none"> - Metode analisis obat tidak berubah - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi obat yang baru 2. Data analisis bets obat untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru (2 skala pilot/produksi) 3. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
13.	Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer (untuk sediaan steril)	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan primer - Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, keamanan, atau stabilitas obat - Khusus untuk obat dengan metode sterilisasi akhir: Validasi proses pembuatan obat sudah dilakukan sesuai protokol dari 3 bets obat skala produksi, atau minimum 1 bets obat skala pilot dan komitmen validasi proses 3 bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya - Untuk perubahan "head space" atau perubahan "surface/volume ratio" : <ul style="list-style-type: none"> • Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contoh kemasan primer dalam bentuk foto atau gambar sesuai aslinya (<i>mock up/dummy</i>) 2. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan 3. Laporan hasil validasi proses pembuatan obat untuk obat dengan proses sterilisasi akhir 4. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap
14.	Perubahan spesifikasi <i>release</i> dan <i>shelf-life</i> obat.	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi. - Untuk perubahan apapun terhadap spesifikasi <i>release</i> dan <i>shelf life</i> obat. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi perubahan disertai data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung perubahan yang diajukan. 2. Perbandingan spesifikasi <i>release</i> dan/atau <i>shelf life</i> obat, antara yang sudah disetujui dan

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			<p>yang diajukan dengan perubahan yang diberi tanda.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Analisis bets obat untuk semua uji dalam spesifikasi yang diajukan (minimal 3 bets). 4. Untuk setiap perubahan pada <i>stability-indicating parameter</i> dalam spesifikasi: <ul style="list-style-type: none"> - Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal 3 bets obat yang diuji sesuai spesifikasi yang diajukan sesuai pedoman stabilitas yang relevan DAN - surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i> yang disetujui, bila perlu, dan melaporkan ke Badan POM bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) dan bila diperlukan.
15.	Perubahan spesifikasi IPC dalam proses pembuatan obat.	Untuk perubahan apapun terhadap spesifikasi IPC dalam proses pembuatan produk biologi.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi perubahan disertai data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung perubahan yang diajukan. 2. Perbandingan spesifikasi IPC antara yang sudah disetujui dan yang diajukan dengan perubahan yang diberi tanda. 3. Analisis bets untuk semua uji dalam IPC yang diajukan minimal 3 bets.
16.	Perubahan prosedur pengujian zat tambahan pada obat	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Untuk setiap perubahan prosedur pengujian zat tambahan pada zat aktif. - Spesifikasi zat aktif dan obat tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian metode uji yang diajukan 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			yang disetujui dan yang diajukan. 4. Spesifikasi zat tambahan
17.	Perubahan prosedur pengujian IPC dalam proses pembuatan obat	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Untuk setiap perubahan prosedur pengujian untuk release atau uji stabilitas obat. - Spesifikasi zat aktif dan obat tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian metode uji yang diajukan 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan.
18.	Perubahan prosedur pengujian obat untuk release/studi stabilitas	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Untuk setiap perubahan prosedur pengujian untuk release atau uji stabilitas obat. - Spesifikasi zat aktif dan obat tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uraian metode uji yang diajukan 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan.
19.	Perubahan sistem kemasan obat	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi Untuk setiap perubahan, termasuk tipe kemasan, komposisi kualitatif dan kuantitatif, bentuk dan dimensi sistem kemasan yang bersentuhan langsung dengan obat jadi. - Untuk setiap perubahan yang tidak termasuk kategori Perubahan Minor. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi bahan konstruksi dan fitur desain sistem kemasan yang diajukan. 2. Laporan studi kompatibilitas, <i>leaching materials</i>, <i>leak test</i>, dll. untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Laporan validasi proses produksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan (bila perlu). 4. Spesifikasi <i>release</i> dan <i>shelf-life</i> obat. 5. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal 3 betas obat yang diproduksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan sesuai dengan studi stabilitas yang relevan dan surat pernyataan akan

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			melanjutkan studi stabilitas sampai <i>shelf life</i> , bila perlu, dan melaporkan ke Badan POM bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta.
20.	Perubahan sistem kemasan diluen	<ul style="list-style-type: none"> – Khusus produk biologi. Untuk setiap perubahan, termasuk tipe kemasan, komposisi kualitatif dan kuantitatif, bentuk dan dimensi sistem kemasan yang bersentuhan langsung dengan diluen yang digunakan untuk rekonstitusi. – Untuk setiap perubahan yang tidak termasuk kategori Perubahan Minor. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi bahan konstruksi dan fitur desain sistem kemasan yang diajukan. 2. Laporan studi kompatibilitas, <i>leaching materials</i>, <i>leak test</i>, dll. untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Laporan validasi proses produksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan (bila perlu). 4. Spesifikasi <i>release</i> dan <i>shelf-life</i> diluen. 5. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal 3 betas diluen yang diproduksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan sesuai dengan studi stabilitas yang relevan

II. KATEGORI 5 : REGISTRASI VARIASI MINOR YANG MEMERLUKAN PERSETUJUAN (VaMi-B)

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
A. Perubahan terkait informasi produk dan/atau penandaan			
1.	Perubahan informasi produk	<ul style="list-style-type: none"> – Khusus obat copy – Informasi produk (klim yang diajukan) harus sesuai dengan yang sudah disetujui di Indonesia 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk 2. Penandaan pada kemasan (jika perlu) 3. Dokumen penunjang perubahan informasi produk yang diajukan

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
2.	Perubahan nama pendaftar / industri farmasi/ pemberi lisensi/ industri farmasi sebagai sumber impor obat	<ul style="list-style-type: none"> - Pemegang izin edar tidak berubah - Lokasi pendaftar / industri farmasi/ pemberi lisensi obat tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Surat keterangan berubah nama 2. Informasi produk 3. Penandaan pada kemasan
3.	Perubahan nama dagang obat	<ul style="list-style-type: none"> - Nama obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku - Informasi produk, penandaan dan desain kemasan tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk 2. Penandaan kemasan primer dan sekunder
4.	Perubahan informasi produk dan/atau penandaan berdasarkan keputusan pemerintah	Informasi produk dan/atau penandaan sesuai keputusan pemerintah	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk (jika perlu) 2. Penandaan kemasan primer dan sekunder (jika perlu)
5.	Penambahan besar kemasan	<ul style="list-style-type: none"> - Klim informasi produk tidak berubah - Spesifikasi kemasan tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk 2. Penandaan kemasan sekunder
6.	Penambahan informasi produk dalam bahasa Inggris/Indonesia	Informasi produk sesuai dengan yang disetujui terakhir	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk 2. Penandaan pada kemasan (jika perlu)
7.	Pengetatan klim yang berkaitan dengan keamanan		<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk 2. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan 3. Laporan keamanan Pasca Pemasaran (jika perlu) 4. Referensi lain
B. Perubahan terkait mutu zat aktif			
1.	Perubahan <i>Working Cell/Seed Bank</i>	Pembuatan <i>working cell/seed bank</i> baru menggunakan <i>master cell/seed bank</i> yang sudah disetujui dan menggunakan SOP yang sudah disetujui.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ringkasan komparatif jumlah, viabilitas dan sterilitas dan <i>assay</i> fungsional <i>working cell/seed bank cell</i> yang disetujui dan yang diajukan, 2. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) minimal tiga bets zat aktif yang berasal dari <i>cell/seed</i>

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			<p><i>bank</i> baru dan yang diajukan.</p> <p>3. Pernyataan bahwa spesifikasi pelulusan dan masa edar obat jadi tidak berubah.</p> <p>4. Surat resmi berisi komitmen untuk:</p> <p>a. melakukan studi stabilitas yang sesuai menggunakan minimal 3 bets obat jadi (skala pilot atau produksi) sesuai dengan pedoman stabilitas yang relevan. DAN</p> <p>b. menyediakan data ke Badan POM bila terdapat hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta</p>
2.	Perubahan strain vaksin influenza seasonal	<ul style="list-style-type: none"> - Untuk perubahan strain influenza untuk formulasi vaksin influenza sesuai <i>WHO Recommendations for Influenza Vaccine Composition</i> dapat dipercepat. (catatan: perubahan tambahan selain perubahan strain akan memerlukan dokumen pendukung tambahan yang dapat menambah waktu evaluasi) - Tidak ada perubahan proses produksi dan spesifikasi obat 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bukti rekomendasi strain dari WHO 2. Informasi produk 3. Penandaan untuk kemasan 4. Komitmen menyerahkan laporan stabilitas.
3.	Perubahan minor pada proses pembuatan zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk zat aktif biologi - Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i>/fisika kimia - Rute sintesis tetap sama (misal : senyawa antara tidak 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Karakterisasi zat aktif 2. Uraian sintesis zat aktif 3. Hasil analisis zat aktif 4. Perbandingan data analisis bets zat aktif minimal 2 bets (skala pilot/produksi) yang diproduksi menurut

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		berubah) – Spesifikasi dan stabilitas zat aktif atau produk antara tidak berubah – Proses pembuatan zat aktif tidak menggunakan bahan baku yang bersumber manusia/hewan dimana memerlukan keamanan viral	proses pembuatan zat aktif lama dan baru 5. Untuk zat aktif steril, laporan hasil validasi proses produksi (jika perlu)
4.	Perubahan minor pada proses pembuatan zat aktif	– Khusus produk biologi – Berlaku untuk setiap perubahan minor dalam prosedur dan/atau skala produksi pada tahap manapun produksi zat aktif. – Terkait perubahan proses yang tidak kritis, seperti perubahan prosedur <i>harvesting</i> dan atau <i>pooling</i> tanpa perubahan metode produksi, perolehan kembali, kondisi penyimpanan atau skala produksi; duplikasi <i>fermentation strain</i> , penambahan bioreaktor yang identik atau similar/ <i>comparable</i> . – Tidak ada perubahan bersifat prinsip pada prosedur sterilisasi. – Tidak ada perubahan spesifikasi di luar yang sudah disetujui – Tidak ada perubahan dalam profil <i>impurity</i> zat aktif di luar batas yang telah disetujui. – Perubahan tidak disebabkan karena kejadian berulang yang terjadi selama proses pembuatan atau karena masalah	1. Ringkasan perubahan proses dikaitkan dengan proses yang disetujui dalam bentuk tabel. 2. Justifikasi perubahan 3. Validasi perubahan proses (bila perlu) 4. Untuk perubahan proses pembuatan zat aktif, komparabilitas zat aktif dalam hal karakterisasi fisiko-kimia, aktivitas biologi dan profil <i>impurity</i> . 5. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) minimal 3 bets yang diproduksi menggunakan proses yang disetujui dan yang diajukan. 6. Studi stabilitas menggunakan minimal 3 bets zat aktif (skala pilot atau skala produksi) sesuai pedoman stabilitas yang relevan atau komitmen untuk melakukan studi stabilitas yang sesuai dan melaporkan ke Badan POM bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat atau bila diminta.

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		stabilitas.	
5.	Perubahan metode analisis zat aktif (non-kompendial)	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi - Spesifikasi zat aktif tidak berubah - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metode analisis zat aktif 2. Laporan hasil validasi metode analisis yang lama dan baru 3. Laporan hasil uji kesesuaian metode analisis lama dan baru
6.	Penambahan atau perubahan tempat pengujian zat aktif termasuk pengujian untuk studi stabilitas dan IPC	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Prosedur pengujian tidak berubah. - Spesifikasi zat aktif tidak berubah. - Hasil validasi memenuhi syarat. - Transfer metode analisis telah memenuhi syarat. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ringkasan studi validasi pengujian di tempat pengujian baru 2. Data hasil pengujian minimal 3 bets yang diuji di tempat yang sudah disetujui dan yang diajukan. 3. Informasi dan spesifikasi baku pembandingan 4. Khusus untuk perubahan tempat uji stabilitas, laporan uji stabilitas di tempat pengujian baru
7.	Perubahan periode uji ulang zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk zat aktif produk biologi - Uji stabilitas dilakukan sesuai protokol dan spesifikasi masih memenuhi syarat yang disetujui sebelumnya - Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan obat atau masalah stabilitas - Tidak ada perubahan kondisi penyimpanan zat aktif 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sertifikat analisis zat aktif 2. Laporan stabilitas zat aktif
C. Perubahan terkait mutu obat jadi			
1.	Perubahan industri penanggung jawab pelulusan bets (tidak termasuk pengujian obat)	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus obat impor - Berlaku untuk satu <i>mother company</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk 2. Penandaan pada kemasan
2.	Perubahan industri	- Tidak termasuk	1. Informasi produk

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	penanggung jawab pelulusan bets (termasuk pengujian obat)	produk biologi – Khusus obat impor – Berlaku untuk satu <i>mother company</i> – Transfer metode analisis dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat.	2. Penandaan pada kemasan 3. Laporan-hasil validasi / verifikasi metode analisis yang merupakan transfer dari tempat lama ke tempat baru. 4. Data analisis bets (minimal 2 bets obat skala pilot) di tempat pengujian yang baru dan lama
3.	Peningkatan dan/atau penurunan ukuran bets obat hingga 10 kali, untuk bentuk sediaan tablet biasa dan cairan oral	– Tidak termasuk produk biologi – Perubahan tidak mempengaruhi spesifikasi obat; harus melaporkan setiap perubahan cara pembuatan dan/atau pengawasan <i>in-process</i> yang dilakukan terhadap perubahan yang terkait dengan ukuran bets misal penggunaan alat dengan besar berbeda – Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui – Perubahan tidak mempengaruhi reproduibilitas dan/atau konsistensi obat – Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan obat atau masalah stabilitas	1. Proses pembuatan dan kontrol proses 2. Formula bets 3. Spesifikasi obat 4. Hasil analisis bets obat 5. Perbandingan data analisis bets minimal 2 bets obat (skala pilot/produksi) dari bets lama dan baru 6. Laporan stabilitas obat dari skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap
4.	Perubahan spesifikasi zat tambahan non Farmakope untuk memenuhi persyaratan Farmakope	– Spesifikasi zat tambahan tidak berubah (untuk: ukuran partikel dan bentuk polimorfisme) – Spesifikasi obat tidak berubah	1. Spesifikasi dan metode pengujian zat tambahan 2. Hasil analisis zat tambahan 3. Referensi Farmakope terkait

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
5.	Perubahan produsen cangkang kapsul	<ul style="list-style-type: none"> – Spesifikasi obat tidak berubah – Formula dan proses produksi obat tidak berubah – Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi – Tidak berlaku untuk perubahan dari kapsul keras ke kapsul lunak 	<ol style="list-style-type: none"> 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 1 bets skala pilot antara obat dengan produsen cangkang kapsul yang diajukan dengan yang disetujui (jika perlu) 6. Hasil analisis bets obat.
6.	Perubahan ukuran cangkang kapsul	<ul style="list-style-type: none"> – Formula obat, spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah, (kecuali pemerian) – Material cangkang kapsul sama dengan material dari cangkang kapsul sebelumnya – Hanya untuk kapsul lepas cepat 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian dan Formula 2. Hasil analisis bets obat 3. Perbandingan data analisis bets obat minimal 2 bets obat skala produksi dari cangkang kapsul lama dan baru 4. Spesifikasi kapsul 5. Komposisi cangkang kapsul 6. Informasi sumber gelatin sebagai bahan baku cangkang kapsul 7. Sertifikat analisis cangkang kapsul 8. Sertifikat bebas BSE/TSE 9. Data uji disolusi terbanding minimal 1 bets skala pilot antara obat dengan cangkang kapsul yang diajukan dan disetujui (jika perlu) 10. Informasi produk (jika perlu)
7.	Bentuk atau Dimensi tablet gastro-resistant, tablet lepas lambat, dan <i>scored tablet</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah, (kecuali dimensi) – Profil disolusi obat dimensi baru sebanding dengan obat sebelumnya (bila 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi obat (termasuk gambar dan uraian dimensi yang disetujui dan diajukan) 2. Perbandingan profil disolusi baru dan lama (jika perlu) 3. Informasi produk (jika

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<p>dipersyaratkan dalam monografi)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Formula secara kualitatif dan kuantitatif dan berat rata-rata tidak berubah 	<p>perlu)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Hasil analisis bets obat 5. Perbandingan data analisis bets obat minimal 2 bets obat (skala pilot/produksi) dari bentuk atau dimensi lama dan baru 6. Hasil uji keseragaman kadar (untuk <i>scoring</i> atau <i>break-line tablet</i>) 7. Jusifikasi tidak melakukan uji BE
8.	Bentuk atau Dimensi tablet lepas cepat, kapsul, supositoria atau pesari	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi - Tidak berlaku untuk <i>scored tablet</i> - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah, (kecuali dimensi) - Profil disolusi obat dimensi baru sebanding dengan obat sebelumnya (bila dipersyaratkan dalam monografi) - Formula secara kualitatif dan kuantitatif dan berat rata-rata tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk (jika perlu) 2. Penandaan pada kemasan (jika perlu) 3. Spesifikasi obat (termasuk gambar dan uraian dimensi yang disetujui dan diajukan) 4. Perbandingan data profil disolusi baru dan lama (jika perlu) 5. Hasil analisis bets obat 6. Perbandingan data analisis bets obat minimal 2 bets obat skala produksi dari bentuk atau dimensi lama dan baru
9.	Perubahan metode analisis obat	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metode analisis obat 2. Laporan hasil validasi metode analisis obat yang lama dan baru 3. Laporan hasil uji kesesuaian metode analisis obat lama dan baru
10.	Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer (untuk sediaan non steril)	<ul style="list-style-type: none"> - Klim informasi produk tidak berubah - Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan primer - Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penandaan kemasan primer, termasuk <i>mock up</i> 2. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan 3. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		keamanan, atau stabilitas obat – Untuk perubahan “head space” atau perubahan “surface/volume ratio” : • Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi	belum lengkap
11.	Perubahan besar volume sediaan nonparenteral multi dosis	– Obat dengan kemasan baru konsisten dengan posologi dan lamanya pengobatan – Spesifikasi obat tidak berubah – Spesifikasi bahan kemasan tidak berubah – Klim informasi produk tidak berubah	1. Informasi produk 2. Penandaan pada kemasan primer dan sekunder 3. Justifikasi yang menyatakan bahwa besar volume sediaan yang diajukan konsisten dengan regimen dosis yang telah disetujui 4. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika data stabilitas obat belum lengkap
12.	Perubahan bahan kemasan sekunder	Klim informasi produk tidak berubah	Spesifikasi dan prosedur analisis bahan kemasan sekunder
13.	Penambahan lokasi pengujian stabilitas	– Spesifikasi masa edar dan metode pengujian obat tidak berubah – Tidak termasuk produk biologi	1. Kontrol terhadap obat 2. Laporan transfer metode analisis obat 3. Spesifikasi obat 4. Baku pembandingan 5. Laporan stabilitas obat di tempat pengujian lama 6. Laporan stabilitas obat di tempat pengujian baru

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
14.	Perubahan kondisi penyimpanan obat, termasuk produk yang direkonstitusi	<ul style="list-style-type: none"> - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah - Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi - Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan obat atau karena masalah stabilitas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi obat 2. Penandaan kemasan 3. Spesifikasi obat 4. Laporan stabilitas obat sesuai kondisi penyimpanan obat yang diajukan
15.	Perpanjangan batas kadaluarsa obat : Kemasan belum dibuka	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah - Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi - Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan obat atau karena masalah stabilitas - Batas kadaluarsa tidak boleh lebih dari 5 tahun 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk (jika perlu) 2. Spesifikasi obat 3. Laporan stabilitas obat sesuai batas kadaluarsa yang diajukan
16.	Perpanjangan batas kadaluarsa obat : Setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi	<ul style="list-style-type: none"> - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah - Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi obat 2. Spesifikasi obat 3. Laporan stabilitas obat setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi sesuai batas kadaluarsa yang diajukan
17.	Perubahan minor pada proses pembuatan obat jadi	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Berlaku untuk setiap perubahan minor dalam prosedur dan/atau skala produksi pada tahap manapun produksi obat jadi. - Terkait perubahan 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ringkasan perubahan proses dikaitkan dengan proses yang disetujui dalam bentuk tabel. 2. Justifikasi perubahan 3. Validasi perubahan proses (bila perlu) 4. Data analisis bets komparatif (dalam

No.	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<p>proses yang tidak kritis, seperti: perubahan tanpa perubahan metode produksi, kondisi penyimpanan atau skala produksi.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peningkatan skala produksi aseptik untuk obat jadi tanpa perubahan peralatan, misalnya perubahan dalam jumlah vial yang diisi. - Tidak ada perubahan bersifat prinsip pada prosedur sterilisasi. - Tidak ada perubahan spesifikasi di luar yang sudah disetujui - Perubahan tidak disebabkan karena kejadian berulang yang terjadi selama proses pembuatan atau karena masalah stabilitas. 	<p>bentuk tabel) minimal 3 bets yang diproduksi menggunakan proses yang disetujui dan yang diajukan.</p> <p>5. Studi stabilitas menggunakan minimal 3 bets zat aktif (skala pilot atau skala produksi) sesuai pedoman stabilitas yang relevan atau komitmen untuk melakukan studi stabilitas yang sesuai dan melaporkan ke Badan POM bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat atau bila diminta.</p>

III. KATEGORI 6 : REGISTRASI VARIASI MINOR DENGAN NOTIFIKASI (VaMi-A)

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
A. Perubahan terkait informasi produk dan/atau penandaan			
1.	Perubahan atau penambahan logo (termasuk logo perusahaan)	<ul style="list-style-type: none"> - Klim informasi produk tidak berubah - Spesifikasi kemasan tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi obat 2. Rancangan kemasan dengan logo baru
2.	Penambahan klim efek samping dan/atau kontra indikasi pada informasi produk		<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk 2. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			3. Laporan Keamanan Pasca Pemasaran (jika perlu) 4. Referensi lain
3.	Pengurangan tempat produksi (termasuk zat aktif, produk antara atau obat, lokasi pengemasan, tempat pelulusan bets)	<ul style="list-style-type: none"> – Masih terdapat tempat produksi dengan fungsi/peruntukkan yang sama (termasuk zat aktif, produk antara atau obat, lokasi pengemasan, tempat pelulusan bets) yang telah disetujui – Pengurangan tempat produksi bukan karena faktor kritis terkait proses produksi 	Sertifikat ijin edar obat (asli) atau surat persetujuan sesuai perubahan terkait
4.	Perubahan nama zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> – Zat aktif tidak berubah – Nama baru zat aktif harus sesuai dengan INN/Farmakope 	1. Informasi produk 2. Penandaan kemasan primer dan sekunder 3. Bukti perubahan nama zat aktif (Farmakope/Referensi lain)
5.	Perubahan pada bagian dari kemasan primer yang tidak kontak dengan obat (seperti warna <i>flip-off caps</i> , warna ring pada ampul, perubahan pada pelindung jarum (digunakan plastik yang berbeda))	<ul style="list-style-type: none"> – Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, keamanan, atau stabilitas obat – Spesifikasi bahan kemasan primer yang kontak dengan obat tidak berubah 	Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan
6.	Penghilangan bahasa asing dari penandaan obat	Klim informasi produk tidak berubah	Penandaan kemasan primer dan sekunder
7.	Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan	<ul style="list-style-type: none"> – Tidak untuk sediaan steril – Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan kecuali bentuk dan/atau dimensi – Tidak untuk 	1. Penandaan kemasan, termasuk <i>mock up</i> 2. Spesifikasi bahan kemasan

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		penambahan besar “ <i>head space</i> ” atau “ <i>surface/volume ratio</i> ” – Klim informasi produk tidak berubah	
8.	Perubahan desain kemasan	– Klim informasi produk dan klim penandaan tidak berubah – Hanya berlaku untuk perubahan letak teks dan gambar, warna, dan garis – Tidak termasuk perubahan gambar – Tidak mengandung kalimat/informasi yang bersifat promotif	1. Penandaan kemasan
9.	Perubahan alamat (redaksional) pendaftar/industri farmasi/pemberi lisensi	Lokasi pendaftar/industri farmasi/pemberi lisensi tidak berubah.	1. Surat keterangan berubah alamat 2. Informasi produk (jika perlu) 3. Penandaan kemasan primer dan sekunder (jika perlu)
10.	Perubahan sistem penomoran bets		1. Penjelasan sistem penomoran bets yang baru 2. Informasi waktu dimulainya sistem penomoran bets yang baru
B. Perubahan terkait mutu zat aktif			
1.	Perubahan nama dan/atau alamat produsen zat aktif	Lokasi produsen zat aktif tidak berubah	Dokumen penunjang perubahan nama dan/atau alamat produsen zat aktif
2.	Update <i>Ph. Eur. Certificate of Suitability (CEP)</i>	– Tidak termasuk produk biologi – Spesifikasi obat (pelulusan dan masa edar) tidak berubah – Spesifikasi untuk <i>impurity</i> tidak berubah – Proses pembuatan zat aktif tidak menggunakan bahan yang bersumber	1. <i>Certificate of Suitability (Ph. Eur)</i> yang baru

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		manusia/ hewan dimana memerlukan data keamanan viral	
3.	Perubahan pencantuman edisi farmakope untuk zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Metode pengujian zat aktif tidak berubah - Spesifikasi zat aktif dan obat tidak berubah 	Referensi Farmakope terkait
4.	Pengetatan batas spesifikasi zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Perubahan bukan akibat dari hasil penilaian sebelumnya - Perubahan masih dalam batas standard yang berlaku - Prosedur pengujian tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi zat aktif yang baru 2. Sertifikat analisis zat aktif dengan spesifikasi yang baru
5.	Perubahan spesifikasi zat aktif untuk memenuhi persyaratan Farmakope terbaru	<ul style="list-style-type: none"> - Spesifikasi obat (pelulusan dan masa edar) tidak berubah - Spesifikasi <i>impurity</i> dan zat aktif tidak berubah (profil ukuran partikel, bentuk polimorfisme) - Validasi tambahan dari metode farmakope yang baru atau yang berubah tidak diperlukan 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi, dan metode pengujian zat aktif 2. Sertifikat analisis zat aktif 3. Hasil analisis bets dari 2 bets skala produksi zat aktif untuk semua pengujian pada spesifikasi baru 4. Referensi Farmakope terkait
6.	Perubahan spesifikasi zat aktif non Farmakope untuk memenuhi persyaratan Farmakope	<ul style="list-style-type: none"> - Telah melakukan verifikasi metode pengujian - Spesifikasi <i>impurity</i> dan zat aktif tidak berubah (profil ukuran partikel, bentuk polimorf) - Tidak ada perubahan signifikan pada komposisi kualitatif dan kuantitatif kecuali pengetatan spesifikasi - Validasi tambahan dari metode farmakope yang baru atau yang berubah tidak diperlukan 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian zat aktif 2. Sertifikat analisis zat aktif 3. Hasil analisis bets dari 2 bets skala produksi zat aktif untuk semua pengujian pada spesifikasi baru 4. Hasil analisis bets dari dua bets obat skala produksi dengan zat aktif yang telah memenuhi spesifikasi terkini dan yang diajukan (jika perlu) 5. Data profil disolusi obat minimal satu bets skala pilot (jika perlu) 6. Referensi Farmakope terkait

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
7.	Penambahan parameter pengujian dan batas spesifikasi IPC dalam proses pembuatan zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi. - Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan obat. - Spesifikasi zat aktif tidak berubah - Telah dilakukan validasi metode pengujian 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prosedur pembuatan 2. Rincian metode analisis dan data validasi metode analisis baru 3. Data analisis bets menggunakan 3 bets zat aktif untuk semua uji dalam spesifikasi yang baru.
8.	Perubahan minor pada prosedur analisis zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Metode analisis tidak berubah (misal perubahan pada panjang kolom atau temperatur, tetapi metode dan jenis kolom tetap sama) - Studi re-validasi sudah dilakukan sesuai protokol - Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah - Tidak berlaku untuk penambahan prosedur pengujian 	<ol style="list-style-type: none"> 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.
9.	Perubahan metode analisis penetapan kadar zat aktif sesuai dengan monografi Farmakope	<ul style="list-style-type: none"> - Spesifikasi zat aktif tidak berubah - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metode analisis zat aktif 2. Verifikasi prosedur analisis zat aktif 3. Sertifikat analisis zat aktif 4. Baku pembanding
10.	Perubahan kondisi penyimpanan zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> - Hasil uji stabilitas spesifikasi masih memenuhi syarat yang disetujui sebelumnya - Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan zat aktif atau masalah stabilitas - Tidak ada perubahan periode uji ulang zat 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Laporan stabilitas zat aktif 2. Spesifikasi zat aktif 3. Hasil analisis bets obat jadi

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		aktif	
C. Perubahan terkait mutu obat jadi			
1.	Perubahan minor pada pembuatan obat	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi dan sediaan steril - Prinsip pembuatan secara keseluruhan tetap sama - Proses baru menghasilkan produk yang sama dari aspek kualitas (sudah divalidasi), spesifikasi obat, keamanan, dan khasiat - Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i> atau sifat fisikokimia - Spesifikasi obat maupun produk antara tidak berubah - Tidak ada perubahan batas spesifikasi <i>in-process</i> selama pembuatan obat - Uji stabilitas obat telah dilakukan minimal tiga bulan dari satu bets skala pilot atau skala produksi - Lokasi produksi tidak berubah - Perubahan tidak menyebabkan dampak buruk terhadap mutu, efikasi dan keamanan obat - Profil disolusi tidak berubah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prosedur pembuatan obat 2. Data analisis bets obat 3. Untuk bentuk sediaan padat, data profil disolusi terbanding dari satu bets produksi representatif dan data perbandingan dari tiga bets produksi terakhir dari proses pembuatan obat sebelumnya 4. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap 5. Justifikasi tidak melakukan uji BE
2.	Perubahan atau penambahan tempat pengujian obat	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi - Transfer metode analisis obat dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hasil analisis bets obat yang baru 2. Spesifikasi obat 3. Baku pembanding 4. Hasil analisis bets obat 5. Laporan transfer metode analisis obat

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<ul style="list-style-type: none"> - Spesifikasi obat tidak berubah - Pemilik produk tetap sama - Tempat pengujian sudah terdaftar 	
3.	Pengetatan batas spesifikasi pelulusan obat	<ul style="list-style-type: none"> - Perubahan masih dalam kisaran batas spesifikasi yang disetujui - Prosedur pengujian tidak berubah, atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sandingan spesifikasi pelulusan obat yang baru dan lama 2. Sertifikat analisis obat yang baru
4.	Penambahan parameter pengujian dan batas spesifikasi IPC dalam proses pembuatan obat	<ul style="list-style-type: none"> - Khusus produk biologi - Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan obat - Spesifikasi obat tidak berubah - Telah dilakukan validasi metode pengujian 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prosedur pembuatan 2. Rincian metode analisis dan data validasi metode analisis baru 3. Data analisis bets menggunakan 3 bets obat untuk semua uji dalam spesifikasi yang baru
5.	Pengetatan batas spesifikasi <i>in-process</i> selama pembuatan obat	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk produk biologi - Perubahan bukan akibat dari penilaian sebelumnya - Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan obat atau masalah stabilitas - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah - Perubahan masih dalam batas standard yang berlaku - Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan hanya bersifat minor 	<ol style="list-style-type: none"> 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
6.	Penambahan parameter pengujian obat	<ul style="list-style-type: none"> - Perubahan bukan karena pengaruh pada 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi obat 2. Prosedur analisis obat

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		proses pembuatan obat – Spesifikasi obat selain parameter pengujian yang ditambahkan tidak berubah	3. Hasil analisis bets obat jadi (2 bets) 4. Laporan validasi prosedur analisis obat (jika perlu)
7.	Pengetatan batas spesifikasi zat tambahan	– Perubahan bukan akibat dari hasil penilaian sebelumnya – Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan obat – Perubahan masih dalam batas standard yang berlaku – Prosedur pengujian tidak berubah	1. Spesifikasi zat tambahan yang baru 2. Sertifikat analisis zat tambahan dengan spesifikasi yang baru
8.	Perubahan minor pada prosedur analisis zat tambahan	– Metode analisis tidak berubah (misal : perubahan pada panjang kolom atau temperature, tetapi metode dan jenis kolom tidak berbeda) – Tidak ada <i>impurity</i> baru dan batas <i>impurity</i> total tidak berubah. – Studi re-validasi sudah dilakukan sesuai protokol – Hasil validasi menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya – Prosedur analisis bukan merupakan prosedur analisis secara biologi/imunologi/ imunokimia atau prosedur analisis dengan menggunakan pereaksi biologi	1. Spesifikasi dan metode analisis zat tambahan 2. Sertifikat analisis zat tambahan 3. Validasi/verifikasi metode analisis zat tambahan / analisis bets zat tambahan
9.	Perubahan prosedur analisis zat tambahan sesuai dengan monografi farmakope atau yang	– Spesifikasi zat tambahan tidak berubah (misal : ukuran partikel,	1. Spesifikasi zat tambahan 2. Prosedur analisis zat tambahan

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	relevan	bentuk polimorf)	3. Sertifikat analisis zat tambahan 4. Referensi Farmakope atau dokumen penunjang terkait
10.	Penambahan parameter uji pada spesifikasi zat tambahan	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak termasuk zat tambahan adjuvant untuk produk biologi - Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan obat 	1. Spesifikasi dan metode pengujian zat tambahan 2. Data analisis bets dari zat tambahan dengan spesifikasi lama dan yang saat ini diajukan
11.	Perubahan pada prosedur analisis zat tambahan, termasuk penggantian metode pengujian	<ul style="list-style-type: none"> - Studi re-validasi sudah dilakukan sesuai protokol - Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah 	1. Spesifikasi dan metode pengujian zat tambahan 2. Revisi spesifikasi <i>impurity</i> (jika ada) 3. Hasil validasi terbanding yang menunjukkan bahwa prosedur pengujian baru dengan lama ekivalen
12.	Perubahan spesifikasi zat tambahan untuk memenuhi persyaratan Farmakope	<ul style="list-style-type: none"> - Telah melakukan verifikasi metode pengujian terbaru dengan hasil memenuhi syarat spesifikasi - Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah 	1. Spesifikasi dan metode pengujian zat tambahan 2. Sertifikat analisis zat tambahan 3. Spesifikasi obat jadi 4. Hasil analisis bets obat jadi dari 2 bets obat skala produksi 5. Referensi Farmakope terkait
13.	Perubahan sumber zat tambahan atau reagen yang beresiko <i>Transmissible Spongiform Encephalopathies</i> (TSE) / <i>Bovine Spongiform Encephalopathies</i> (BSE)	<ul style="list-style-type: none"> - Spesifikasi pelulusan zat tambahan dan obat serta spesifikasi masa edar tidak berubah - Tidak untuk zat tambahan atau reagen yang digunakan dalam produksi produk biologi atau obat yang mengandung zat aktif biologi 	1. Pernyataan dari produsen zat tambahan atau reagen bahwa zat tersebut bersumber nabati atau hewani atau sintetis 2. Sertifikat bebas BSE/TSE
14.	Perubahan berat penyalut	- Profil disolusi obat	1. Pemerian dan Formula

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	tablet atau berat cangkang kapsul pada bentuk sediaan <i>oral immediate release</i>	<p>dengan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul baru (minimal 2 bets skala pilot) sebanding dengan obat sebelumnya</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spesifikasi obat hanya mengubah berat dan dimensi - Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 3 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi - Penyalut bukan merupakan faktor kritis untuk mekanisme pelepasan obat 	<ol style="list-style-type: none"> 2. Spesifikasi obat 3. Hasil analisis bets dari obat dengan berat penyalut tablet/cangkang kapsul lama atau baru 4. Data uji disolusi terbanding minimal 1 bets skala pilot antara obat dengan formula yang diajukan dengan yang telah disetujui, jika dipersyaratkan. 5. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap
14.	Peningkatan, penambahan, penghilangan atau penggantian zat warna dan/atau pengaroma	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak ada perubahan spesifikasi obat kecuali zat warna dan/atau pengaroma - Tidak ada perubahan karakteristik fungsional dari obat (misal: waktu hancur, profil disolusi) - Tidak ada perubahan spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat kecuali warna dan/atau aroma - Zat warna dan/atau pengaroma yang baru bukan termasuk yang dilarang untuk penggunaan farmasetik - Zat warna dan/atau pengaroma baru tidak bersumber manusia/hewan dimana memerlukan keamanan viral - Perubahan bukan karena masalah stabilitas atau 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian dan formula 2. Formula bets 3. Proses pembuatan dan kontrol proses 4. Spesifikasi zat warna dan/atau pengaroma yang baru 5. Prosedur pengujian zat warna dan/atau pengaroma yang baru 6. Sertifikat analisis zat warna dan/atau pengaroma yang baru 7. Spesifikasi obat 8. Hasil analisis obat 9. Perbandingan data analisis bets obat dari 2 bets obat skala produksi dari obat dengan formula lama dan baru 10. Sertifikat bebas BSE/TSE (jika perlu) 11. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<ul style="list-style-type: none"> – produksi – Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	
15.	Pengurangan atau penghilangan satu atau lebih komponen dari zat warna dan/atau zat pengaroma	<ul style="list-style-type: none"> – Tidak ada perubahan spesifikasi obat kecuali warna dan/atau pengaroma – Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian dan formula 2. Formula bets 3. Prosedur pembuatan obat 4. Spesifikasi obat 5. Data analisis bets obat jadi dari 2 bets obat skala produksi 6. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap
16.	Perubahan atau penambahan <i>imprint</i> , <i>bossing</i> atau tanda lain (kecuali garis bagi) pada tablet atau printing pada kapsul, termasuk penggantian atau penambahan tinta yang digunakan untuk penandaan produk	<ul style="list-style-type: none"> – Tidak termasuk produk biologi – Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah, (kecuali pemerian) – Tinta yang digunakan harus memenuhi syarat peraturan kefarmasian – Pemerian baru tidak menyebabkan kerancuan dengan obat yang sudah terdaftar 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi obat 2. Sertifikat analisis tinta/bahan printing 3. Informasi produk (jika perlu)
17.	Perubahan sintesis zat tambahan (non Farmakope)	<ul style="list-style-type: none"> – Tidak termasuk zat tambahan produk biologi – Tidak termasuk zat adjuvant – Tidak berpengaruh terhadap spesifikasi zat tambahan – Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif pada profil <i>impurity</i> atau sifat 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perbandingan data analisis bets zat tambahan minimal 2 bets skala pilot yang diproduksi menurut proses pembuatan zat tambahan lama dan baru 2. Perbandingan data profil disolusi obat minimal 2 bets skala pilot

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		fisikokimia – Rute sintesis dan spesifikasi zat tambahan identik dan tidak ada perubahan profil <i>impurity</i> secara kualitatif dan kuantitatif	
18.	Penggantian atau penambahan tempat pengemasan sekunder obat	– Hasil inspeksi 2 (dua) tahun terakhir memuaskan – Tempat produksi telah terdaftar	1. Informasi produk (jika perlu) 2. Penandaan kemasan sekunder (jika perlu)
19.	Pengetatan batas spesifikasi kemasan primer obat	– Perubahan bukan akibat dari hasil penilaian sebelumnya – Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku – Prosedur pengujian tidak berubah, atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor	1. Spesifikasi kemasan
20.	Perubahan komposisi secara kualitatif dan/atau kuantitatif dari bahan kemasan primer obat (untuk semua bentuk sediaan)	– Tidak termasuk produk biologi dan produk steril – Perubahan hanya pada jenis dan bahan kemasan yang sama – Bahan kemasan yang diajukan sama/ekivalen dengan yang telah disetujui – Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal 2 bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal 6 bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi	1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan 2. Laporan stabilitas obat dan komitmen stabilitas obat jika laporan stabilitas obat belum lengkap 3. Untuk sediaan cair & semi solid, bukti tidak terdapat interaksi antara obat dengan jenis / bahan kemasan yang diajukan
21.	Penambahan atau penggantian alat takar yang bukan merupakan bagian dari kemasan primer (tidak termasuk <i>spacer device</i> untuk <i>metered dose inhaler</i>)	– Alat takar yang diajukan harus mencakup dosis tepat yang dibutuhkan sesuai posologi yang telah disetujui dan ditunjang dengan data	1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan 2. Data hasil kalibrasi alat takar 3. Informasi produk (jika perlu)

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		uji yang sesuai – Alat takar yang baru kompatibel dengan obat – Perubahan tidak menyebabkan perubahan pada informasi obat	4. Penandaan kemasan, termasuk <i>mock-up</i>
22.	Perubahan minor pada prosedur analisis kemasan primer obat	– Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya – Metode pengujian tidak berubah (misalnya perubahan panjang kolom atau temperature, tetapi tidak terdapat perubahan jenis kolom)	Spesifikasi dan prosedur analisis bahan kemasan
23.	Perubahan prosedur pengujian bahan kemasan primer obat, termasuk penggantian atau penambahan prosedur pengujian	– Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur pengujian yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya – Metode analisis yang baru tidak menggunakan teknik non standar yang baru atau teknik standar yang digunakan dengan metode yang baru	Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan
24.	Perubahan atau penambahan supplier komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai obat, tidak termasuk supplier <i>spacer devices</i> untuk <i>metered dose inhaler</i>	Spesifikasi bahan kemasan atau alat kesehatan tidak berubah	1. Surat keterangan penggantian atau penambahan supplier 2. Spesifikasi bahan kemasan 3. Khusus produk biologi dilengkapi juga dengan perbandingan hasil uji (<i>control</i>) komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai obat antara supplier baru dengan supplier yang telah disetujui

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
25.	Pengurangan <i>supplier</i> komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai obat, tidak termasuk <i>supplier spacer devices</i> untuk <i>metered dose inhaler</i>	Tidak ada penghilangan komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai obat	Surat keterangan pengurangan <i>supplier</i>
26.	Penambahan parameter pengujian kemasan primer obat	<ul style="list-style-type: none"> – Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan obat – Perubahan bukan karena hasil penilaian sebelumnya 	Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan
27.	Pengurangan batas kadaluarsa obat : Kemasan belum dibuka	<ul style="list-style-type: none"> – Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah – Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk (jika perlu) 2. Spesifikasi obat 3. Laporan stabilitas obat
28.	Pengurangan batas kadaluarsa obat: Setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi	<ul style="list-style-type: none"> – Spesifikasi (pelulusan dan masa edar) obat tidak berubah – Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi produk 2. Penandaan kemasan 3. Spesifikasi obat 4. Laporan stabilitas obat setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

Lampiran XVI

Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI

Nomor : HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011

Tentang : Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

KELENGKAPAN DOKUMEN REGISTRASI ULANG

1. Surat pengantar
2. Surat pernyataan bermaterai dari pendaftar yang ditandatangani oleh Manager QA yang menyatakan bahwa tidak melakukan perubahan apapun selain melakukan perpanjangan izin edar, jika tidak ada perubahan terhadap persetujuan terakhir.
3. Copy NIE dan semua surat persetujuan perubahan yang diterbitkan oleh Badan POM beserta lampirannya.
4. Formulir registrasi.
5. Obat Dalam Negeri
 - a. Copy surat izin industri farmasi pendaftar
 - b. Copy Sertifikat CPOB yang masih berlaku sesuai dengan bentuk sediaan yang diajukan
 - c. Copy surat perjanjian kontrak (khusus Obat Kontrak)
 - d. Surat Keterangan dari pemberi lisensi yang menyatakan bahwa masih ada kerjasama antara pemberi lisensi dan penerima lisensi (Khusus Obat Lisensi)
 - e. Laporan produksi bets terakhir
6. Obat impor
 - a. Copy surat izin industri farmasi pendaftar
 - b. Copy Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dari produsen dan/atau tempat pelulusan bets yang masih berlaku sesuai dengan bentuk sediaan yang diajukan
 - c. Copy Surat Keterangan Impor (SKI) terakhir.
 - d. CPP atau dokumen lain yang setara dari negara sumber impor yang masih berlaku
 - e. Surat persetujuan tertulis terakhir dari industri farmasi atau pemilik produk di luar negeri.

**KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,**

KUSTANTINAH

Lampiran XVII
Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI
Nomor : HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011
Tentang : Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

PERSETUJUAN IZIN EDAR

NO.

Sesuai dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomortanggal.....tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat, dengan ini kami memberikan persetujuan pendaftaran obat di bawah ini :

- Nama obat :
- Bentuk sediaan :
- K e m a s a n :
- Nama industri farmasi :
- Pendaftar :
- Golongan obat :
- Daftar Ulang (bila perlu): Ke -

Dengan nomor izin edar :

Dengan ketentuan:

1. Informasi produk dan penandaan obat yang diedarkan harus sesuai dengan rancangan penandaan terlampir.
2.
3.
4. Persetujuan ini dapat dibekukan/dibatalkan sebagaimana Bab X, Pasal 57, Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat.
5. Formulir registrasi, informasi produk dan penandaan yang terlampir merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari persetujuan izin edar ini.

Badan Pengawas Obat dan Makanan
Kepala,

(.....)
NIP:

**KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,**

KUSTANTINAH

Lampiran XVIII
Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI
Nomor : HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011
Tentang : Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

PENOLAKAN REGISTRASI OBAT

Nomor : Jakarta,
Lampiran :
Perihal : Penolakan registrasi obat .-

K e p a d a :
P.T.
.....
di -

J A K A R T A .-

Sehubungan dengan registrasi obat tersebut di bawah ini :

Nama obat :
Bentuk sediaan :
Zat aktif :
Kategori Registrasi :

Telah dilakukan penilaian berdasarkan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor.....tanggal.....tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat.

Berdasarkan hasil penilaian tersebut, kami memutuskan bahwa permohonan obat yang bersangkutan tidak memenuhi syarat untuk diproduksi dan dipasarkan di Indonesia. Oleh karena itu, permohonan registrasi obat tersebut **ditolak** dengan pertimbangan sebagai berikut :

.....
.....

Demikian agar maklum .-

Badan Pengawas Obat dan Makanan
Kepala,

(_____)
NIP:

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

Lampiran XIX
Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI
Nomor :
Tentang : Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

PEMBEKUAN IZIN EDAR

Jakarta

Nomor :
Lampiran : -
Perihal : Pembekuan izin edar obat

K e p a d a :
P.T.
.....
di -

J A K A R T A .-

Berdasarkan temuan/ laporan

Berkaitan dengan hal tersebut, berdasarkan pertimbangan maka kepada Saudara diberitahukan bahwa terhitung sejak tanggal surat ini, dilakukan **pembekuan izin edar obat jadi** tersebut di bawah ini :

Nama obat :
Zat aktif :
Bentuk sediaan :
Kemasan :
Produsen :
NIE :

Untuk selanjutnya kami minta agar Saudara :

1. Menghentikan pendistribusian obat-obat tersebut di atas terhitung sejak tanggal surat ini sampai ada keputusan lebih lanjut.
2. Memberikan informasi sebagaimana butir 1 kepada petugas kesehatan (Dokter, Apoteker, Perawat, dan petugas terkait lainnya) dan seluruh outlet meliputi PBF, Apotek, Rumah Sakit, Poliklinik / Klinik. (bila berkaitan dengan aspek keamanan).
3. Melaporkan kepada kepala Badan POM selambat-lambatnya..... terhitung sejak tanggal surat ini dengan tembusan kepada Kepala Balai / Balai Besar POM, perihal:
 - 3.1. Pelaksanaan butir 1 dan 2 tersebut di atas.
 - 3.2. Jumlah obat jadi yang masih terdapat dalam persediaan Saudara.
4.

Apabila Saudara lalai dalam melakukan hal tersebut di atas, maka akan diambil tindakan lebih lanjut sesuai dengan peraturan dan perundang-undangan yang berlaku.

Demikian, agar dilaksanakan dengan sebaik-baiknya.

Badan Pengawas Obat dan Makanan
Kepala,

(_____)

NIP:

Tembusan Yth.

1.
2.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH

Lampiran XX

Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI

Nomor : HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011

Tentang : Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat

PEMBATALAN IZIN EDAR

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA

Menimbang : 1.
2.
3.
4.

Mengingat : 1. Ordonansi Obat Keras (Staatsblad Nomor 419 Tahun 1949);
2. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3671);
3. Undang-Undang Nomor 8 Tahun 1999 tentang Perlindungan Konsumen (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1999 Nomor 42, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3821);
4. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);
5. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
6. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02002/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Tata Laksana Uji Klinik;
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1120/Menkes/Per/XII/2008;
8. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor.....Tahun..... tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat.

MEMUTUSKAN :

Menetapkan :

Pertama : Membatalkan Izin Edar Obat.....
Nomor..... tanggal.....

Kedua : Keputusan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di: J A K A R T A

Pada tanggal :

Badan Pengawas Obat dan Makanan

Kepala,

(_____)

NIP:

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

KUSTANTINAH