

Masukan kami terima paling lambat tanggal **7 Februari 2023** melalui *email* standardisasiobat@pom.go.id dan subditskko@gmail.com dengan menggunakan format masukan yang dapat diunduh pada tautan <https://bit.ly/konblikBucok2023>

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR TAHUN
TENTANG
PERUBAHAN KEEMPAT ATAS PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT
DAN MAKANAN NOMOR 24 TAHUN 2017 TENTANG KRITERIA DAN TATA
LAKSANA REGISTRASI OBAT

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

Menimbang : a. bahwa ketentuan mengenai registrasi variasi sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2021 tentang Perubahan Ketiga atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat, perlu disesuaikan dengan kebutuhan hukum serta perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang obat, sehingga perlu diubah;

b. bahwa berdasarkan ketentuan Pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan memiliki fungsi pelaksanaan tugas pengawasan sebelum beredar dan pengawasan selama beredar;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Perubahan Keempat atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat;

Mengingat : 1. Peraturan Pemerintah Nomor 5 Tahun 2021 tentang Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 15, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6617);

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

3. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1120/Menkes/Per/XII/2008 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat;
4. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1692) sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2021 tentang Perubahan Ketiga atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 461);
5. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PERUBAHAN KEEMPAT ATAS PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN NOMOR 24 TAHUN 2017 TENTANG KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT.

Pasal I

Beberapa ketentuan mengenai jenis perubahan, persyaratan, dan kelengkapan dokumen registrasi variasi dalam Lampiran XVI Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1692) sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2021 tentang Perubahan Ketiga atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 461) diubah sehingga menjadi sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal II

1. Persetujuan registrasi variasi yang telah disetujui sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, dinyatakan masih tetap berlaku sampai dengan berakhirnya masa berlaku izin edar.

2. Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal

MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

YASONNA H. LAOLY

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN NOMOR

LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR ... TAHUN ...
TENTANG
PERUBAHAN KEEMPAT ATAS PERATURAN KEPALA
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN NOMOR 24
TAHUN 2017 TENTANG KRITERIA DAN TATA LAKSANA
REGISTRASI OBAT

JENIS PERUBAHAN, PERSYARATAN, DAN KELENGKAPAN DOKUMEN
REGISTRASI VARIASI

A. Persyaratan Umum

1. Penetapan kategori variasi

Kategori registrasi variasi untuk perubahan yang tidak termasuk dalam jenis perubahan registrasi variasi pada bagian C harus dievaluasi dan ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.

2. Penggabungan registrasi variasi (*grouping of variation*)

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

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

B. Dokumen Administratif Registrasi Variasi

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

1. Surat pengantar.
2. Formulir Registrasi.
3. Pernyataan Pendaftar.
4. Sertifikat dan dokumen administratif (sesuai dengan status produksi: Obat Produksi Dalam Negeri, kontrak, Lisensi, ekspor, impor) sesuai Lampiran 6.
5. Hasil praregistrasi (jika dipersyaratkan).
6. Kuitansi/bukti pembayaran.
7. Dokumen lain-lain.
 - 7.1. Surat pernyataan terkait pemenuhan persyaratan Registrasi Variasi (misal: surat pernyataan bahwa prosedur pengujian Zat Aktif tidak berubah untuk Registrasi Variasi pengetatan batas spesifikasi Zat Aktif).

- 7.2. Izin Edar dan semua surat persetujuan Registrasi Variasi yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan beserta lampirannya.
- 7.3. Tabel sandingan perubahan yang diajukan, termasuk referensi perubahan.
- 7.4. Justifikasi terhadap perubahan yang diajukan.

C. Dokumen Teknis Registrasi Variasi

Dokumen teknis diserahkan sesuai dengan Registrasi Variasi yang diajukan.

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

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

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

1. KATEGORI 4 : REGISTRASI VARIASI MAJOR

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
A. Perubahan Informasi Produk yang mempengaruhi aspek khasiat keamanan yang memerlukan data uji klinik			
1.	Perubahan indikasi dan/atau posologi; penambahan indikasi dan/atau posologi baru.		<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label</p> <p>1. Informasi Produk.</p> <p>B. Dokumen nonklinik (jika dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi)</p> <p>1. Tinjauan studi nonklinik.</p> <p>2. Ringkasan dan matriks studi nonklinik.</p> <p>C. Dokumen klinik</p> <p>1. Tinjauan studi klinik.</p> <p>2. Ringkasan studi klinik.</p> <p>3. Matriks studi klinik untuk pengajuan perubahan atau penambahan indikasi dan/atau posologi.</p> <p>4. Laporan studi klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik).</p> <p>5. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR sampai periode terbaru.</p> <p>6. Referensi lain.</p>
2.	Perubahan Informasi Produk yang mempengaruhi aspek keamanan.		<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label</p> <p>1. Informasi Produk.</p> <p>B. Dokumen nonklinik (jika dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi)</p> <p>1. Tinjauan studi nonklinik atau dokumen justifikasi perubahan/penambahan informasi nonklinik.</p> <p>2. Ringkasan dan matriks studi nonklinik (sesuai perubahan yang diajukan).</p> <p>C. Dokumen klinik</p> <p>1. Tinjauan studi klinik atau dokumen justifikasi</p>

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			<ul style="list-style-type: none"> 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 (sesuai Hasil Pra Registrasi). 6. Referensi lain (jika dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi).
<p>B. Perubahan Informasi Produk yang mempengaruhi aspek keamanan yang tidak memerlukan data uji klinik</p>			
1.	Perubahan Informasi Produk yang mempengaruhi aspek keamanan.	1. Khusus Obat Baru	<ul style="list-style-type: none"> A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label <ul style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. B. Dokumen klinik <ul style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan. 2. Laporan keamanan pascapemasaran/PSUR (jika dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi) 3. Referensi lain.
<p>C. Perubahan terkait Zat Aktif dan/atau Formula yang mempengaruhi aspek khasiat-keamanan yang memerlukan data uji klinik</p>			
1.	Perubahan terkait Zat Aktif dan/atau Formula yang memerlukan uji klinik.		<ul style="list-style-type: none"> A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label <ul style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. B. Dokumen mutu <ul style="list-style-type: none"> 1. Dokumen mutu Zat Aktif lengkap (jika dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi)

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			<p>2. Dokumen mutu Obat lengkap.</p> <p>3. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas jangka panjang.</p> <p>C. Dokumen klinik</p> <p>1. Tinjauan studi klinik atau dokumen justifikasi perubahan/penambahan informasi klinik.</p> <p>2. Daftar dokumen penunjang perubahan Informasi Produk yang diajukan.</p> <p>3. Matriks studi klinik yang tersedia untuk pengajuan perubahan Informasi Produk.</p> <p>4. Laporan studi klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik).</p> <p>5. Laporan keamanan pascapemasaran/PSUR sampai periode terbaru (jika dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi)</p> <p>6. Referensi lain (jika dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi)</p>
D. Perubahan terkait mutu Zat Aktif			
1.	Perubahan atau penambahan produsen Zat Aktif atau fasilitas produksi untuk <i>bulk</i> Zat Aktif atau produk antara Zat Aktif	<p>1. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah.</p> <p>2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.</p> <p>3. Uji stabilitas Obat sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets Zat Aktif skala pilot atau skala produksi</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. <i>Drug Master File (DMF)</i> atau dokumen yang setara dari produsen Zat Aktif.</p> <p>2. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif yang masih berlaku.</p> <p>3. Sertifikat analisis dan hasil pengujian Zat Aktif.</p> <p>4. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif dari produsen lama dan baru.</p> <p>5. Laporan stabilitas Zat Aktif.</p>

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p>	<p>6. Perbandingan data analisis bets Obat dari dua bets Obat (skala pilot/produksi) dari produsen Zat Aktif baru dan lama</p> <p>7. Laporan stabilitas Obat dan-komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.</p> <p>8. Data uji ekivalensi (<i>in vitro/in vivo</i>) (jika dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi).</p>
2.	<p>Perubahan proses pembuatan Zat Aktif atau bahan awal/produk antara Zat Aktif.</p>	<p>1. Tidak termasuk Zat Aktif yang dipersyaratkan uji BE (misal : <i>pellet sustained release</i>)</p> <p>2. Tidak menggunakan bahan baku yang bersumber manusia/hewan dimana memerlukan data keamanan viral</p> <p>3. Uji stabilitas Zat Aktif sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Uraian sintesis Zat Aktif.</p> <p>2. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif (dua skala pilot/produksi) dari proses pembuatan lama dan baru.</p> <p>3. Laporan stabilitas Zat Aktif dengan proses pembuatan baru.</p> <p>4. Perbandingan data analisis bets dari dua bets Obat (skala pilot/produksi) antara Zat Aktif dengan proses pembuatan lama dan baru.</p>
3.	<p>Introduksi tahap <i>reprocessing</i> Zat Aktif.</p>	<p>1. Kebutuhan <i>reprocessing</i> tidak disebabkan penyimpangan</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets</p>

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		berulang dari proses yang sudah tervalidasi dan akar masalah penyebab <i>reprocessing</i> teridentifikasi.	<p>berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan.</p> <p>2. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif, minimal tiga betas skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan dalam kondisi jangka panjang (minimum tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain).</p> <p>3. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang.</p> <p>4. Data yang menggambarkan akar masalah penyebab <i>reprocessing</i>, termasuk data validasi untuk membantu mencegah <i>reprocessing</i> memberi dampak kepada Zat Aktif.</p>
4.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif non-Farmakope.	1. Uji stabilitas Zat Aktif sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua betas skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi Zat Aktif yang baru.</p> <p>2. Metode analisis Zat Aktif.</p> <p>3. Laporan validasi metode analisis Zat Aktif.</p> <p>4. Data analisis betas Zat Aktif untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru (dua skala pilot/produksi).</p> <p>5. Laporan stabilitas Zat Aktif dan komitmen stabilitas Zat Aktif jika laporan stabilitas Zat Aktif belum lengkap.</p>
5.	Pelebaran batas spesifikasi <i>starting material/ intermediate</i> , yang memiliki efek signifikan pada	1. Perubahan bukan konsekuensi dari komitmen penilaian sebelumnya untuk mengkaji batas spesifikasi.	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Perbandingan spesifikasi antara yang sudah disetujui dan yang diajukan.</p>

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
	keseluruhan kualitas dari Zat Aktif dan/atau Obat.	<p>2. Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak diharapkan selama proses pembuatan Zat Aktif (misal cemaran baru; perubahan batas cemaran total).</p> <p>3. Prosedur uji sama, atau berubah minor.</p> <p>4. Setiap bahan, perubahan bukan pada <i>genotoxic impurity</i>. Jika pada Zat Aktif akhir, <i>residual solvent</i> harus sesuai dengan batas <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)/ International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH)</i>, kontrol <i>impurity</i> baru harus sesuai dengan Farmakope.</p>	<p>2. Rincian metoda analisis dan data validasi metoda analisis yang baru, jika diperlukan.</p> <p>3. Analisis bets dari dua bets produksi Zat Aktif untuk semua parameter spesifikasi.</p> <p>4. Perbandingan profil disolusi Obat minimum satu bets skala pilot yang mengandung Zat Aktif dengan spesifikasi yang sudah disetujui dan yang diajukan (jika dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi)</p> <p>5. Justifikasi untuk parameter dan batas spesifikasi yang baru.</p>

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
E. Perubahan terkait mutu Obat			
1.	Peningkatan ukuran bets Obat lebih dari sepuluh kali.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Formula dan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui. 3. Perubahan tidak mempengaruhi reproduisibilitas dan/atau konsistensi Obat. 4. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Formula bets. 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Hasil validasi proses pembuatan Obat. 5. Spesifikasi Obat. 6. Hasil analisis bets Obat. 7. Perbandingan data analisis bets antara bets produksi sebelumnya (tiga bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala pilot atau skala produksi). 8. Komitmen menyerahkan bets analisis skala produksi yang baru (jika yang diserahkan bets analisis skala pilot). 9. Laporan stabilitas Obat dari skala pilot atau skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
2.	Peningkatan ukuran bets Obat hingga sepuluh kali, untuk produk steril.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Formula dan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Hasil validasi proses (tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Formula bets. 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Hasil validasi proses pembuatan Obat dan hasil validasi proses sterilisasi. 5. Spesifikasi Obat. 6. Hasil analisis bets Obat. 7. Perbandingan data analisis bets dari minimal

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>prediksi waktu penyerahannya) sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui.</p> <p>3.Perubahan tidak mempengaruhi reproduisibilitas dan/atau konsistensi Obat.</p> <p>4.Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	<p>dua bets Obat skala produksi yang lama dan baru.</p> <p>8.Laporan stabilitas Obat dari skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.</p>
3.	<p>Penurunan ukuran bets Obat hingga sepuluh kali, untuk produk steril.</p>	<p>1.Formula dan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.</p> <p>2.Hasil validasi proses (tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya) sesuai bets</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Proses pembuatan dan kontrol proses. 2.Formula bets. 3.<i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4.Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 5.Spesifikasi Obat. 6.Hasil analisis bets Obat. 7.Perbandingan data analisis bets dari minimal dua bets Obat skala produksi yang lama dan baru. 8.Laporan stabilitas Obat dari skala produksi yang baru dan komitmen

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>sebelumnya yang telah disetujui.</p> <p>3.Perubahan tidak mempengaruhi reproduibilitas dan/atau konsistensi Obat.</p> <p>4.Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas.</p> <p>5.Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	<p>stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.</p>
4.	<p>Perubahan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul sediaan <i>gastroresistant</i>, modifikasinya atau sediaan lepas lambat.</p>	<p>1.Formula Obat (kualitatif) tidak berubah.</p> <p>2.Komposisi penyalut dan cangkang kapsul tidak berubah.</p> <p>3.Profil disolusi Obat tidak berubah untuk bentuk sediaan padat (bila diperlukan).</p> <p>4.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1.Formula bets.</p> <p>2.Hasil analisis bets Obat.</p> <p>3.Perbandingan data analisis bets Obat dari minimal dua bets Obat (skala pilot/produksi) dari penyalut tablet atau cangkang kapsul yang lama dan baru.</p> <p>4.Laporan stabilitas Obat dua bets skala pilot dengan Formula baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.</p>

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>kecuali berat penyalut.</p> <p>5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p>	<p>5. Data uji ekivalensi (<i>in vitro/in vivo</i>) (jika jika dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi).</p> <p>6. Justifikasi tidak melakukan uji BE baru.</p>
5.	Perubahan kuantitatif dan/atau kualitatif Eksipien.	<p>1. Tidak untuk perubahan yang memerlukan data uji klinik (khasiat dan keamanan).</p> <p>2. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya.</p> <p>3. Bahan baku yang digunakan memenuhi kriteria <i>pharmaceutical grade</i> sesuai Farmakope atau standar mutu Bahan Obat.</p> <p>4. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pengembangan farmasetika. 2. Formula bets. 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 5. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien. 6. Spesifikasi Obat. 7. Prosedur analisis Obat. 8. Laporan hasil validasi metode analisis Obat. 9. Hasil analisis bets Obat. 10. Perbandingan data analisis bets Obat dari minimal dua bets (skala pilot/produksi) dari Formula lama dan baru. 11. Hasil uji keseragaman kadar (untuk <i>scoring</i> atau <i>breakline</i>). 12. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 13. Data uji ekivalensi (<i>in vitro/in vivo</i>) (jika

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	<p>dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi). 14. Justifikasi tidak melakukan uji BE.</p>
6.	Perubahan proses produksi Obat yang dapat mempengaruhi stabilitas.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak mempengaruhi efikasi keamanan produk. 2. Validasi proses (tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya)/ konsistensi produksi sudah dilakukan. 3. Formula dan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 4. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pengembangan farmasetika. 2. Proses pembuatan dan kontrol proses. 3. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 5. Hasil analisis bets Obat. 6. Perbandingan data analisis bets antara proses produksi sebelumnya (tiga bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala produksi atau satu bets Obat skala produksi dan dua bets Obat skala pilot). 7. Laporan stabilitas Obat dari dua bets Obat skala pilot dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap dan komitmen stabilitas Obat satu bets skala produksi.

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>memenuhi spesifikasi.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	
7.	Perubahan atau penambahan tempat sebagian atau keseluruhan tahapan produksi Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hasil evaluasi SMF/ inspeksi (bila diperlukan) memenuhi syarat. 2. Hasil inspeksi CPOB dua tahun terakhir memuaskan. 3. Tidak ada perubahan Formula, sumber bahan baku Zat Aktif dan Eksipien, proses produksi, spesifikasi Obat, dan spesifikasi bahan kemasan. 4. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama-dengan prediksi waktu penyerahannya. 5. Transfer metode analisis dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat. 6. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai 	<ol style="list-style-type: none"> A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk (jika terkait dengan perubahan yang dilakukan). 2. Label pada kemasan (jika terkait dengan perubahan yang dilakukan). B. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 3. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat pada tempat baru. 4. Laporan hasil validasi/verifikasi metode analisis yang merupakan transfer metode dari tempat lama ke tempat baru. 5. Hasil analisis bets Obat. 6. Perbandingan data analisis bets antara tempat produksi sebelumnya (tiga bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala produksi atau satu bets Obat skala produksi dan dua bets Obat skala pilot). 7. Perbandingan data profil disolusi antara Obat dari tempat produksi lama dan

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	<p>baru (sesuai yang dipersyaratkan).</p> <p>8. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.</p> <p>9. Data uji ekivalensi (<i>in vitro/in vivo</i>) (jika dipersyaratkan sesuai Hasil Pra Registrasi).</p>
8.	Perubahan tempat pengemasan primer Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak untuk produk steril. 2. Hasil inspeksi CPOB dua tahun terakhir memuaskan. 3. Tidak ada perubahan Formula, sumber bahan baku Zat Aktif dan Eksipien, proses produksi, spesifikasi Obat, dan spesifikasi bahan kemasan. 4. Validasi proses pengemasan primer Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk (jika terkait dengan perubahan yang dilakukan). 2. Label pada kemasan (jika terkait dengan perubahan yang dilakukan). B. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Flowchart</i> proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir dan informasi lokasi tiap tahap produksi sampai pengemasan akhir. 2. Laporan hasil validasi proses pengemasan primer di tempat baru. 3. Hasil analisis bets Obat. 4. Perbandingan data analisis bets antara tempat produksi sebelumnya (tiga bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala produksi atau satu bets Obat skala

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	<p>produksi dan dua bets Obat skala pilot).</p> <p>5. Studi <i>bulk holding time</i> (sesuai persyaratan).</p> <p>6. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.</p>
9.	Perubahan spesifikasi Obat non-Farmakope.	<p>1. Metode analisis Obat tidak berubah.</p> <p>2. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi Obat yang baru.</p> <p>2. Data analisis bets Obat untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru (dua skala pilot/produksi).</p> <p>3. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.</p>
10.	Perubahan/ Penambahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer sediaan steril.	<p>1. Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan primer.</p> <p>2. Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan,</p>	<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label</p> <p>1. Contoh kemasan primer dalam bentuk foto atau gambar sesuai aslinya (<i>mock up/dummy</i>).</p> <p>B. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan.</p> <p>2. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat.</p>

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>keamanan, atau stabilitas Obat.</p> <p>3. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya.</p> <p>4. Untuk perubahan “<i>head space</i>” atau perubahan “<i>surface/ volume ratio</i>” :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	<p>3. Sertifikat analisis bets (minimal dua bets Obat).</p> <p>4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.</p>
11.	Perubahan atau penambahan pelarut untuk produk Obat sediaan Kombinasi.	1. Perubahan yang diajukan tidak mengakibatkan perubahan pada bentuk sediaan, dosis, indikasi dan	A. Dokumen administratif, Informasi Produk dan Label 1. Sertifikat CPOB dari produsen pelarut. 2. Surat persetujuan dari produsen Pelarut.

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>cara pemberian Obat.</p> <p>2. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat tidak berubah.</p> <p>3. Pelarut untuk produk Obat sediaan kombinasi.</p> <p>4. Validasi proses pembuatan Pelarut sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	<p>3. Sertifikat Izin Edar Pelarut (untuk pelarut yang sudah memiliki izin edar di Indonesia).</p> <p>4. Informasi Produk dan Label yang telah mencantumkan perubahan yang diajukan.</p> <p>B. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat.</p> <p>2. Laporan stabilitas Obat setelah rekonstitusi dari minimal dua bets skala pilot.</p> <p>3. Dokumen mutu pelarut (untuk pelarut yang belum memiliki izin edar di Indonesia), meliputi :</p> <p>a) Komposisi pelarut</p> <p>b) Spesifikasi dan metode pengujian pelarut.</p> <p>c) Laporan hasil validasi proses pembuatan pelarut.</p> <p>d) Sertifikat analisis pelarut dan/atau hasil analisis bets pelarut.</p> <p>e) Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan untuk pelarut.</p> <p>f) Sertifikat analisis bahan kemasan untuk pelarut.</p> <p>g) Laporan stabilitas pelarut.</p>
12.	Perubahan/ Penambahan besar volume sediaan steril.	<p>1. Obat dengan kemasan baru konsisten dengan posologi dan lamanya pengobatan.</p> <p>2. Spesifikasi Obat tidak berubah.</p> <p>3. Spesifikasi bahan kemasan tidak berubah.</p>	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <p>1. Informasi Produk.</p> <p>2. Label pada kemasan primer dan sekunder.</p> <p>B. Dokumen mutu</p> <p>1. Justifikasi yang menyatakan bahwa besar volume sediaan yang diajukan konsisten dengan regimen dosis yang telah disetujui.</p>

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>4. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya.</p> <p>5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	<p>2. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat.</p> <p>3. Sertifikat analisis bets (minimal dua bets Obat).</p> <p>4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.</p>
13.	Penambahan jenis kemasan sediaan steril	<p>1. Untuk setiap perubahan jenis kemasan yang bersentuhan langsung dengan Obat.</p> <p>2. Untuk setiap perubahan yang tidak termasuk kategori Variasi Minor.</p> <p>3. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan</p>	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <p>1. Informasi Produk.</p> <p>2. Label kemasan primer dan sekunder</p> <p>B. Dokumen mutu</p> <p>1. Informasi bahan konstruksi dan fitur desain sistem kemasan yang diajukan.</p> <p>2. Laporan studi kompatibilitas, leaching materials, leak test, dan lain-lain untuk menunjukkan kesesuaian</p>

NO	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		<p>sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya.</p> <p>4. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	<p>penggunaan sistem kemasan yang diajukan.</p> <p>3. Laporan validasi proses produksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan (bila perlu).</p> <p>4. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat.</p> <p>5. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain).</p> <p>6. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.</p>

2. KATEGORI 5 : REGISTRASI VARIASI MINOR

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
A. Perubahan terkait Informasi Produk dan/atau Label			
1.	Perubahan nama Zat Aktif	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zat Aktif tidak berubah. 2. Nama baru Zat Aktif harus sesuai dengan <i>International Nonproprietary Names Modified (INN)</i>. 	<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bukti perubahan nama Zat Aktif. 2. Informasi Produk. 3. Label kemasan primer dan sekunder
2.	Perubahan desain kemasan terkait gambar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klim Informasi Produk dan klim Label tidak berubah. 2. Terdapat perubahan gambar. 3. Tidak mengandung gambar/kalimat/informasi yang bersifat promotif sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan di bidang pengawasan iklan obat. 	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan primer dan sekunder.
3.	Perubahan Informasi Produk.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Khusus Obat Generik. 2. Informasi Produk (klim yang diajukan) harus sesuai dengan yang sudah disetujui di Indonesia. 	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan (jika perubahan yang diajukan tercantum dalam Label kemasan). <p>B. Dokumen penunjang perubahan Informasi Produk yang diajukan.</p>

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
4.	Penggabungan atau pemisahan Brosur/ Informasi Produk.	Informasi Produk (klim yang diajukan) harus sesuai dengan yang sudah disetujui di Indonesia.	A. Informasi Produk dan Label 1. Brosur/Informasi Produk yang sudah digabung/dipisah. 2. Dokumen penunjang perubahan Informasi Produk yang diajukan.
5.	Perubahan nama Pendaftar/ Industri Farmasi/ pemberi lisensi/ industri farmasi sebagai sumber impor Obat.	1. Pemilik Izin Edar tidak berubah. 2. Lokasi Pendaftar/ Industri Farmasi/ pemberi lisensi Obat tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Surat keterangan berubah nama. 2. Informasi Produk. 3. Label kemasan.
6.	Perubahan alamat (redaksional) pendaftar/ industri farmasi/ pemberi lisensi yang mencakup perubahan nama kota/ kabupaten	Lokasi Pendaftar/ Industri Farmasi/ pemberi lisensi tidak berubah.	A. Dokumen administratif, Informasi Produk dan Label 1. Informasi produk. 2. Label kemasan. 3. Surat keterangan berubah alamat.
7.	Perubahan penggolongan Obat.	Penggolongan Obat sesuai keputusan Pemerintah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan primer dan sekunder. 3. Dokumen penunjang perubahan Penggolongan Obat.
8.	Perubahan nama dagang Obat.	1. Nama Obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku. 2. Informasi Produk, Label dan desain kemasan tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan primer dan sekunder.
9.	Perubahan/ Penambahan besar kemasan.	1. Klim Informasi Produk tidak berubah. 2. Spesifikasi kemasan tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan primer dan sekunder.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
10.	Perubahan, penambahan, atau penghilangan kemasan sekunder	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klim Informasi Produk tidak berubah. 2. Spesifikasi kemasan primer tidak berubah. 3. Informasi produk harus terbaca selama penggunaan obat. 	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan primer 3. Label kemasan sekunder.
11.	Penambahan Informasi Produk dalam bahasa Inggris/Indonesia.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk sesuai dengan yang disetujui terakhir. 	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan (jika perubahan yang diajukan tercantum dalam Label kemasan).
B. Perubahan terkait mutu Zat Aktif			
1.	Perubahan minor pada proses pembuatan Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i>/fisika kimia. 3. Rute sintesis tetap sama (misal: senyawa antara tidak berubah). 4. Spesifikasi dan stabilitas Zat Aktif atau produk antara tidak berubah. 5. Proses pembuatan Zat Aktif tidak menggunakan bahan baku yang bersumber manusia/hewan dimana memerlukan keamanan viral. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Karakterisasi Zat Aktif. 2. Uraian sintesis Zat Aktif. 3. Hasil analisis Zat Aktif. 4. Perbandingan data analisis betas Zat Aktif minimal dua betas (skala pilot/produksi) yang diproduksi menurut proses pembuatan Zat Aktif lama dan baru. 5. Untuk Zat Aktif steril, laporan hasil validasi proses produksi (sesuai persyaratan).
2.	Pelebaran batas spesifikasi <i>in process</i> Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada perubahan spesifikasi Zat Aktif. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi kontrol yang dilakukan pada tahap kritis produksi dan pada

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<p>2. Tidak ada perubahan profil cemaran Zat Aktif diluar batas yang disetujui.</p> <p>3. Perubahan bukan karena kejadian berulang selama produksi atau masalah stabilitas.</p>	<p>produk antara Zat Aktif yang diajukan.</p> <p>2. Sandingan uji/kriteria penerimaan IPC antara yang disetujui dan diajukan.</p> <p>3. Sandingan hasil uji IPC dan <i>release</i> untuk setidaknya tiga bets Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan.</p> <p>4. Justifikasi batas dan uji <i>in-process</i> baru.</p> <p>5. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan dalam kondisi jangka panjang (minimum tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain).</p> <p>6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas jangka panjang untuk mendukung <i>shelf life/hold time</i> lengkap dalam kondisi penyimpanan normal dan melaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan kegagalan apa saja yang terjadi selama studi stabilitas jangka panjang.</p>
3.	Perubahan metode analisis Zat Aktif (nonkompendial).	<p>1. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah.</p> <p>2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Metode analisis Zat Aktif.</p> <p>2. Laporan hasil validasi metode analisis yang lama dan baru.</p> <p>3. Laporan hasil uji kesesuaian metode analisis lama dan baru.</p>

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
4.	Perubahan spesifikasi IPC dalam proses pembuatan Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none">1. Perubahan bukan konsekuensi dari komitmen penilaian sebelumnya untuk mengkaji batas spesifikasi.2. Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak diharapkan selama proses pembuatan Zat Aktif, contohnya cemaran baru; perubahan batas cemaran total.3. Perubahan harus dalam rentang batas yang telah disetujui.4. Prosedur uji sama atau berubah minor.5. Metode uji baru tidak melibatkan teknik nonstandar baru atau teknik standar yang digunakan secara baru.	A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none">1. Tabel sandingan uji <i>in-process</i> yang disetujui dan yang diajukan.2. Rincian metode analisis non-Farmakope dan data validasi yang baru (sesuai persyaratan).3. Analisis betas dari dua betas produksi Zat Aktif untuk semua parameter spesifikasi.
5.	Perpanjangan periode <i>retest</i> /penyimpanan Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none">1. Perubahan bukan karena kejadian yang tidak diharapkan saat proses pembuatan atau karena stabilitas.2. Perubahan tidak berhubungan dengan pelebaran kriteria penerimaan dari parameter yang diuji, penghilangan parameter stabilitas atau pengurangan	A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none">1. Data uji stabilitas Zat Aktif.2. Spesifikasi Zat Aktif.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		frekuensi pengujian.	
6.	Peningkatan ukuran bets Zat Aktif/ <i>intermediate</i> lebih dari sepuluh kali.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zat Aktif tidak termasuk steril. 2. Perubahan tidak mempengaruhi reproduibilitas proses. 3. Perubahan bukan karena kejadian yang tidak diharapkan saat proses pembuatan atau karena stabilitas. 4. Spesifikasi Zat Aktif/<i>intermediate</i> tidak berubah. 5. Hasil analisis dari minimal dua bets sesuai dengan spesifikasi harus tersedia untuk besar bets yang diajukan. 6. Perubahan pada metode pembuatan yang mengharuskan untuk melakukan <i>scale up</i>, contohnya penggunaan peralatan/mesin yang berbeda ukuran. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Zat Aktif/<i>intermediate</i>. 2. Perbandingan data analisis bets (dalam bentuk tabel) Zat Aktif/<i>intermediate</i> produksi sebelumnya dan yang saat ini diajukan (minimum dari satu bets skala produksi). Data dari dua bets skala produksi berikutnya harus tersedia dan dilaporkan apabila diluar spesifikasi.
7.	Pengurangan atau penghilangan <i>overage</i> .	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan merupakan <i>overage</i> bahan aktif yang sebelumnya telah disetujui. 2. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> dari produk Obat tidak berubah. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi dari perubahan yang diajukan. 2. Tabel sandingan dari Formula yang diajukan dan Formula yang disetujui. 3. Hasil pengujian (<i>Certificate of Analysis/CoA</i>) dari dua bets produk Obat.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			4.Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika data stabilitas Obat belum lengkap.
C. Perubahan terkait mutu Obat			
1.	Perubahan industri penanggung jawab pelulusan bets (tidak termasuk pengujian Obat).	1.Khusus Obat impor. 2.Berlaku untuk satu <i>mother company</i> .	A. Informasi Produk dan Label 1.Informasi Produk. 2.Label pada kemasan.
2.	Perubahan industri penanggung jawab pelulusan bets (termasuk pengujian Obat).	1.Khusus Obat impor. 2.Berlaku untuk satu <i>mother company</i> . 3.Transfer metode analisis dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat.	A. Informasi Produk dan Label 1.Informasi Produk. 2.Label pada kemasan. B. Dokumen mutu 1.Laporan hasil validasi/verifikasi metode analisis yang merupakan transfer dari tempat lama ke tempat baru. 2.Data analisis bets (minimal dua bets Obat skala pilot) di tempat pengujian yang baru dan lama.
3.	Perubahan atau penambahan tempat pengujian Obat.	1.Pemilik produk dan tempat pelulusan bets tetap sama. 2.Tempat pengujian sudah terdaftar. 3.Transfer metode analisis Obat dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat. 4.Spesifikasi Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1.Hasil analisis bets Obat yang baru. 2.Spesifikasi Obat. 3.Baku pembanding. 4.Hasil analisis bets Obat. 5.Laporan transfer metode analisis Obat.
4.	Peningkatan dan/atau penurunan ukuran bets Obat hingga sepuluh kali, untuk bentuk sediaan tablet biasa dan cairan oral.	1.Perubahan tidak mempengaruhi spesifikasi Obat; harus melaporkan setiap perubahan cara pembuatan dan/atau kontrol proses yang dilakukan terhadap perubahan yang	A. Dokumen mutu 1.Proses pembuatan dan kontrol proses. 2.Formula bets. 3.Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 4.Spesifikasi Obat. 5.Hasil analisis bets Obat. 6.Perbandingan data analisis bets minimal dua

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<p>terkait dengan ukuran bets misalnya penggunaan alat dengan besar berbeda.</p> <p>2. Hasil validasi proses (tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya) sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui.</p> <p>3. Perubahan tidak mempengaruhi reproduibilitas dan/atau konsistensi Obat.</p> <p>4. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	<p>bets Obat (skala produksi) dari bets lama dan baru.</p> <p>7. Laporan stabilitas Obat dari skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.</p>
5	Perubahan atau penambahan produsen Eksipien	<p>1. Spesifikasi Eksipien tidak berubah.</p> <p>2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Sertifikat Analisa dan hasil pengujian Eksipien.</p> <p>2. Sertifikat bebas BSE/ TSE untuk bahan bersumber hewan.</p>

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<p>3. Bahan baku yang digunakan memenuhi kriteria <i>pharmaceutical grade</i> sesuai Farmakope atau standar mutu Bahan Obat.</p>	<p>3. Sertifikat halal untuk bahan bersumber hewan. 4. Data uji disolusi terbanding minimal satu bets skala pilot antara Obat dengan produsen zat tambahan yang diajukan dengan yang disetujui (sesuai ketentuan).</p>
6.	<p>Perubahan atau penambahan produsen Pelarut untuk sediaan Kombinasi (Pelarut belum memiliki izin edar di Indonesia)</p>	<p>1. Klim Informasi Produk tidak berubah. 2. Produsen pelarut belum terdaftar di Indonesia. 3. Pelarut kompatibel dengan Obat. 4. Perubahan tidak menyebabkan perubahan pada informasi Obat. 5. Hanya berlaku untuk sediaan yang sudah disetujui dengan pelarut. 6. Validasi proses pembuatan Pelarut sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan</p>	<p>A. Dokumen administratif, Informasi Produk dan Label 1. Sertifikat CPOB dari produsen pelarut. 2. Informasi Produk dan Label yang telah mencantumkan perubahan yang diajukan. B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian pelarut. 2. Proses pembuatan pelarut. 3. Laporan hasil validasi proses pembuatan pelarut. 4. Sertifikat analisis pelarut dan/atau hasil analisis bets pelarut. 5. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemas untuk pelarut. 6. Sertifikat analisis bahan kemas untuk pelarut. 7. Stabilitas pelarut dan stabilitas obat setelah rekonstitusi (untuk sediaan multidosis)</p>

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.	
7.	Perubahan satu komponen Eksipien dengan Eksipien lain dengan karakteristik fungsional yang sama.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk sediaan lepas termodifikasi dan sediaan steril. 2. Tidak termasuk sediaan yang memerlukan uji klinik, termasuk uji bioekivalensi. 3. Bahan baku yang digunakan memenuhi kriteria <i>pharmaceutical grade</i> sesuai Farmakope atau standar mutu Bahan Obat. 4. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. 5. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 6. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jika bersumber dari hewan disertai dengan informasi sumber hewan dan surat keterangan bebas BSE/TSE. 2. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 3. Data uji disolusi terbanding Formula lama dan baru. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 5. Justifikasi tidak melakukan uji BE.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<p>memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	
8.	<p>Perubahan Eksipien untuk Obat yang termasuk indeks terapi sempit atau <i>Biopharmaceutics Classification System (BCS)</i> Kelas 4 yang tidak memerlukan uji BE.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bahan baku yang digunakan memenuhi kriteria <i>pharmaceutical grade</i> sesuai Farmakope atau standar mutu Bahan Obat. 2. Profil disolusi Obat Formula baru sebanding dengan Formula lama. 3. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. 4. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Data uji disolusi terbanding Formula lama dan baru. 2. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 3. Perbandingan data analisis bets antara bets produksi sebelumnya (dua bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala produksi atau satu bets skala produksi dan dua bets pilot). 4. Komitmen menyerahkan bets analisis skala produksi yang baru (jika yang diserahkan bets analisis skala pilot). 5. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 6. Justifikasi tidak melakukan uji BE.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<p>minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.</p> <p>Catatan: Pemenuhan komitmen laporan validasi proses harus dilakukan sebelum produk diedarkan.</p>	
9.	Perubahan produsen cangkang kapsul.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Obat tidak berubah. 2. Formula dan proses produksi Obat tidak berubah. 3. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 4. Tidak berlaku untuk perubahan dari kapsul keras ke kapsul lunak. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <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 satu bets skala pilot antara Obat dengan produsen cangkang kapsul yang diajukan dengan yang disetujui (sesuai persyaratan). 6. Hasil analisis bets Obat. 7. Laporan stabilitas Obat.
10.	Perubahan ukuran cangkang kapsul.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Formula Obat, spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah (kecuali pemerian). 2. Material cangkang kapsul sama dengan material dari cangkang kapsul sebelumnya. 3. Hanya untuk kapsul lepas cepat. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian dan Formula. 2. Hasil analisis bets Obat. 3. Perbandingan data analisis bets Obat minimal dua bets Obat skala produksi dari cangkang kapsul lama dan baru. 4. Spesifikasi kapsul. 5. Komposisi cangkang kapsul.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			<p>6. Informasi sumber gelatin sebagai bahan baku cangkang kapsul.</p> <p>7. Sertifikat analisis cangkang kapsul.</p> <p>8. Sertifikat bebas BSE/TSE.</p> <p>9. Data uji disolusi terbanding minimal satu betas skala pilot antara Obat dengan cangkang kapsul yang diajukan dan disetujui (sesuai persyaratan).</p>
11.	Bentuk atau dimensi tablet <i>gastroresistant</i> , tablet lepas lambat, dan <i>scored tablet</i> .	<p>1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah (kecuali dimensi).</p> <p>2. Profil disolusi Obat dimensi baru sebanding dengan Obat sebelumnya (bila dipersyaratkan dalam monografi).</p> <p>3. Formula secara kualitatif dan kuantitatif dan berat rata-rata tidak berubah.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi Obat (termasuk gambar dan uraian dimensi yang disetujui dan diajukan).</p> <p>2. Perbandingan profil disolusi baru dan lama (sesuai persyaratan).</p> <p>3. Informasi Produk (jika terkait dengan perubahan yang diajukan).</p> <p>4. Hasil analisis betas Obat.</p> <p>5. Perbandingan data analisis betas Obat minimal dua betas Obat (skala pilot/produksi) dari bentuk atau dimensi lama dan baru.</p> <p>6. Hasil uji keseragaman kadar (untuk <i>scoring</i> atau <i>breakline tablet</i>).</p> <p>7. Jusifikasi tidak melakukan uji BE.</p>
12.	Penambahan atau penghilangan garis bagi pada tablet.	<p>1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah (kecuali pemerian).</p> <p>2. Ditujukan untuk menyesuaikan dengan posologi.</p>	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <p>1. Informasi Produk.</p> <p>B. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi Obat.</p> <p>2. Data analisis betas Obat dari dua betas Obat skala pilot/produksi.</p>

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			3. Hasil uji keseragaman kandungan setengah tablet.
13.	Bentuk atau dimensi tablet lepas cepat, kapsul, supositoria atau pesari.	1. Tidak berlaku untuk <i>scored tablet</i> . 2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah (kecuali dimensi). 3. Profil disolusi Obat dimensi baru sebanding dengan Obat sebelumnya (bila dipersyaratkan dalam monografi). 4. Formula secara kualitatif dan kuantitatif dan berat rata-rata tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk (jika terkait dengan perubahan yang diajukan). 2. Label pada kemasan (jika perubahan yang diajukan tercantum dalam Label kemasan). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat (termasuk gambar dan uraian dimensi yang disetujui dan diajukan). 2. Perbandingan data profil disolusi baru dan lama (sesuai persyaratan). 3. Hasil analisis bets Obat. 4. Perbandingan data analisis bets Obat minimal dua bets Obat skala produksi dari bentuk atau dimensi lama dan baru.
14.	Penghilangan pelarut untuk produk Obat.	Perubahan yang diajukan tidak mengakibatkan perubahan pada bentuk sediaan, dosis, indikasi dan cara pemberian Obat.	A. Dokumen mutu 1. Informasi Produk dan Label yang telah mencantumkan perubahan yang diajukan. 2. Justifikasi penghilangan pelarut, termasuk pernyataan yang menunjukkan cara alternatif untuk mendapatkan pelarut.
15.	Perubahan metode analisis Obat.	Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Metode analisis Obat. 2. Laporan hasil validasi metode analisis Obat yang baru. 3. Laporan hasil uji kesesuaian metode

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			<p>analisis Obat lama dan baru.</p>
16.	Perubahan sistem kemasan Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk sediaan steril. 2. Untuk setiap perubahan jenis kemasan yang bersentuhan langsung dengan Obat. 3. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Laporan studi kompatibilitas, <i>leak test</i> untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
17.	Penambahan jenis kemasan (tidak termasuk sediaan steril)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Untuk setiap perubahan jenis kemasan yang bersentuhan langsung dengan Obat. 2. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan primer dan sekunder <p>B. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Laporan studi kompatibilitas, <i>leak test</i> untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Spesifikasi pelulusan dan <i>shelf life</i> Obat. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
18.	Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer (untuk sediaan nonsteril).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan primer. 2. Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, keamanan, atau stabilitas Obat. 3. Untuk perubahan "head space" atau perubahan "surface/volume ratio": <ul style="list-style-type: none"> • Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Informasi Produk dan Label <ol style="list-style-type: none"> 1. Label kemasan primer, termasuk <i>mock up</i>. B. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
19.	Perubahan atau penambahan besar volume sediaan nonparenteral multi dosis.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klim Informasi Produk tidak berubah. 2. Obat dengan kemasan baru konsisten dengan posologi dan lamanya pengobatan. 3. Spesifikasi Obat tidak berubah. 4. Spesifikasi bahan kemasan tidak berubah. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai 	<ol style="list-style-type: none"> A. Informasi Produk dan Label <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan primer dan sekunder. B. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi yang menyatakan bahwa besar volume sediaan yang diajukan konsisten dengan regimen dosis yang telah disetujui. 2. Sertifikat analisis bets Obat (minimal dua bets Obat) 3. Laporan stabilitas Obat termasuk <i>in-use stability</i>

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	dan komitmen stabilitas Obat jika data stabilitas Obat belum lengkap.
20.	Penambahan tempat pengujian stabilitas.	1. Spesifikasi <i>shelf life</i> dan metode pengujian Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian terhadap Obat. 2. Laporan validasi/verifikasi metode analisis Obat. 3. Spesifikasi Obat. 4. Baku pembanding. 5. Laporan stabilitas Obat di tempat pengujian baru.
21.	Perubahan kondisi penyimpanan Obat, termasuk produk yang direkonstitusi.	1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi. 3. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau karena masalah stabilitas.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan. B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat sesuai kondisi penyimpanan Obat yang diajukan.
22.	Perpanjangan batas kedaluwarsa Obat: Kemasan belum dibuka.	1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat sesuai batas kedaluwarsa yang diajukan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		3. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau karena masalah stabilitas. 4. Batas kedaluwarsa tidak boleh lebih dari lima tahun.	
23.	Perpanjangan batas kedaluwarsa Obat: Setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi.	1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi.	A. Informasi Produk dan label 1. Informasi Produk. B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi sesuai batas kedaluwarsa yang diajukan.

3. KATEGORI 6 : REGISTRASI VARIASI NOTIFIKASI

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
A. Perubahan terkait Informasi Produk dan/atau Label			
1.	Perubahan atau penambahan logo (termasuk logo perusahaan).	1. Klim Informasi Produk tidak berubah. 2. Spesifikasi kemasan tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
2.	Penambahan pencantuman logo halal pada kemasan	1. Klim Informasi Produk tidak berubah. 2. Pencantuman logo "halal" berlaku sesuai masa berlakunya sertifikat halal dan menjadi tanggung jawab pendaftar sepenuhnya.	A. Dokumen administrasi, Informasi Produk dan Label 1. Sertifikat halal obat jadi dari MUI/ BPJPH atau lembaga halal luar negeri yang telah melakukan kerja sama saling pengakuan Sertifikat Halal dengan BPJPH. 2. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
3.	Penambahan klim efek samping dan/atau kontraindikasi pada Informasi Produk.		A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk). B. Dokumen klinik 1. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan. 2. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR (sesuai persyaratan). 3. Referensi lain.
4.	Pengurangan tempat produksi (termasuk Zat Aktif, produk antara atau Obat, lokasi pengemasan, tempat pelulusan bets).	1. Masih terdapat tempat produksi dengan fungsi/ peruntukan yang sama (termasuk Zat Aktif, produk antara atau Obat, lokasi pengemasan, tempat pelulusan	A. Informasi Produk dan Label 1. Sertifikat Izin Edar Obat (asli) atau surat persetujuan Registrasi Variasi sesuai perubahan terkait.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		1. (bets) yang telah disetujui. 2. Pengurangan tempat produksi bukan karena faktor kritis terkait proses produksi.	
5.	Perubahan pada bagian dari kemasan primer yang tidak kontak dengan Obat (seperti warna <i>flip-off caps</i> , warna <i>ring</i> pada ampul, perubahan pada pelindung jarum (digunakan plastik yang berbeda).	1. Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, keamanan, atau stabilitas Obat. 2. Spesifikasi bahan kemasan primer yang kontak dengan Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan.
6.	Penghilangan bahasa asing dari Label Obat.	1. Klim Informasi Produk tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
7.	Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan sekunder.	1. Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan kecuali bentuk dan/atau dimensi. 2. Klim Informasi Produk tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar. B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi bahan kemasan.
8.	Perubahan desain kemasan.	1. Klim Informasi Produk dan klim Label tidak berubah. 2. Hanya berlaku untuk perubahan letak teks dan gambar, warna, dan garis. 3. Tidak termasuk perubahan gambar.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		4. Tidak mengandung kalimat/informasi yang bersifat promotif.	
9.	Perubahan alamat (redaksional) Pendaftar/ Industri Farmasi/pemberi lisensi.	1. Lokasi Pendaftar/ Industri Farmasi/pemberi lisensi tidak berubah. 2. Tidak termasuk perubahan nama kota/kabupaten.	A. Dokumen administratif, Informasi Produk dan Label 1. Surat keterangan berubah alamat. 2. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
10.	Perubahan sistem penomoran bets.		A. Informasi Produk dan Label 1. Penjelasan sistem penomoran bets yang baru.
11.	Perubahan Informasi Produk dan/atau Label berdasarkan keputusan pemerintah.	1. Informasi Produk dan/atau Label sesuai keputusan pemerintah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
12.	Pencantuman nama distributor.	1. Klim Informasi Produk dan Label tidak berubah kecuali nama distributor.	A. Dokumen administrasi, Informasi Produk dan Label 1. Izin Pedagang Besar Farmasi (PBF). 2. Surat penunjukan. 3. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
B. Perubahan terkait mutu Zat Aktif			
1.	Penambahan uji pada spesifikasi pelulusan Zat Aktif.	1. Perubahan tidak disebabkan kejadian tak diinginkan selama produksi (contohnya, cemaran baru yang tidak memenuhi syarat atau perubahan pada jumlah batas cemaran).	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif. 2. Metode analisis Zat Aktif. 3. Laporan validasi metode analisis.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		2. Penambahan parameter tidak ditujukan untuk menguji cemaran baru.	
2.	Perubahan / penambahan produsen <i>starting material/reagent/intermediate</i> yang digunakan dalam proses pembuatan Zat Aktif atau perubahan produsen Zat Aktif (termasuk tempat uji kontrol mutu).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zat Aktif tidak termasuk zat steril. 2. Untuk spesifikasi <i>starting material/reagent/intermediate</i> (termasuk dalam kontrol proses, metode analisis semua bahan) sama dengan yang telah disetujui. 3. Untuk metode penyiapan dan rute sintesis produk <i>intermediate</i> dan Zat Aktif (termasuk ukuran bets) sama dengan yang telah disetujui. 4. Spesifikasi ukuran partikel Zat Aktif dan metode analisis tetap sama. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jika bersumber dari hewan disertai dengan informasi sumber hewan dan surat keterangan bebas BSE/TSE. 2. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif dari produsen lama dan baru (minimal dua bets skala pilot/produksi).
3.	Perubahan nama dan/atau alamat produsen Zat Aktif.	1. Lokasi produsen Zat Aktif tidak berubah.	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dokumen penunjang perubahan nama dan/atau alamat produsen Zat Aktif.
4.	Penyempitan batas spesifikasi untuk bahan baku/produk antara.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan spesifikasi bahan baku/produk antara dalam batas yang disetujui. 2. Tidak terdapat perubahan spesifikasi Zat Aktif diluar batas yang disetujui. 3. Tidak terdapat perubahan pada 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informasi mutu dan pengujian material/produk antara yang diajukan. 2. Ringkasan prosedur analisis, jika digunakan prosedur analisis baru.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		profil cemaran Zat Aktif diluar batas yang disetujui.	
5.	Perubahan pencantuman edisi Farmakope untuk Zat Aktif.	1. Metode pengujian Zat Aktif tidak berubah. 2. Spesifikasi Zat Aktif dan Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Referensi Farmakope terkait.
6.	Pengetatan batas spesifikasi Zat Aktif.	1. Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku. 2. Prosedur pengujian tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif yang baru. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif dengan spesifikasi yang baru.
7.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif untuk memenuhi persyaratan Farmakope terbaru.	1. Spesifikasi Obat (pelulusan dan <i>shelf life</i>) tidak berubah. 2. Spesifikasi <i>impurity</i> dan Zat Aktif tidak berubah (profil ukuran partikel, bentuk <i>polimorfisme</i>). 3. Validasi tambahan dari metode Farmakope yang baru atau yang berubah tidak diperlukan.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif. 3. Hasil analisis bets dari dua bets skala produksi Zat Aktif untuk semua pengujian pada spesifikasi baru. 4. Referensi Farmakope terkait.
8.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif non-Farmakope untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	1. Telah melakukan verifikasi metode pengujian. 2. Spesifikasi <i>impurity</i> dan Zat Aktif tidak berubah (profil ukuran partikel, bentuk <i>polimorfisme</i>). 3. Tidak ada perubahan signifikan pada komposisi kualitatif dan kuantitatif kecuali pengetatan spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif. 3. Hasil analisis bets dari dua bets skala produksi Zat Aktif untuk semua pengujian pada spesifikasi baru. 4. Hasil analisis bets dari dua bets Obat skala produksi dengan Zat Aktif yang telah memenuhi spesifikasi terkini dan

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		4. Validasi tambahan dari metode Farmakope yang baru atau yang berubah tidak diperlukan.	yang diajukan (sesuai persyaratan). 5. Data profil disolusi Obat minimal satu betas skala pilot (sesuai persyaratan). 6. Referensi Farmakope terkait.
9.	Penambahan parameter pengujian dan batas spesifikasi pada kontrol proses dalam proses pembuatan Zat Aktif.	1. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. 2. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 3. Telah dilakukan validasi metode pengujian.	A. Dokumen mutu 1. Prosedur pembuatan. 2. Sandingan uji <i>in-process</i> selama pembuatan Zat Aktif yang baru dan lama. 3. Rincian metode analisis dan data validasi metode analisis baru. 4. Data analisis betas menggunakan dua betas Zat Aktif untuk semua uji dalam spesifikasi yang baru.
10.	Perubahan minor pada prosedur analisis Zat Aktif.	1. Metode analisis tidak berubah (misalnya perubahan pada panjang kolom atau temperatur, tetapi metode dan jenis kolom tetap sama). 2. Studi revalidasi sudah dilakukan sesuai protokol. 3. Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya. 4. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 5. Tidak berlaku untuk penambahan prosedur pengujian.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif. 3. Perbandingan hasil validasi atau perbandingan hasil analisis yang menunjukkan bahwa prosedur pengujian yang baru dan prosedur sebelumnya sama/ekivalen.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
11.	Perubahan metode analisis penetapan kadar Zat Aktif sesuai dengan monografi Farmakope.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metode analisis Zat Aktif. 2. Verifikasi prosedur analisis Zat Aktif. 3. Sertifikat analisis Zat Aktif. 4. Baku pembanding.
12.	Perubahan kondisi penyimpanan Zat Aktif.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hasil uji stabilitas masih memenuhi persyaratan spesifikasi yang disetujui sebelumnya. 2. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas. 3. Tidak ada perubahan periode uji ulang Zat Aktif. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Laporan stabilitas Zat Aktif. 2. Spesifikasi Zat Aktif.
13.	Peningkatan/penurunan ukuran bets (termasuk rentang ukuran bets) Zat Aktif atau zat antara (<i>intermediates</i>) yang digunakan pada proses pembuatan Zat Aktif hingga sepuluh kali.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan tidak mempengaruhi spesifikasi Zat Aktif/<i>intermediates</i>; harus melaporkan setiap perubahan cara pembuatan dan/atau kontrol proses yang dilakukan terhadap perubahan yang terkait dengan ukuran bets misal penggunaan alat dengan besar berbeda. 2. Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui. 3. Perubahan tidak mempengaruhi reproduibilitas dan/atau 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Perbandingan analisis bets lama dan baru. 2. Surat berisi pernyataan bahwa: <ol style="list-style-type: none"> a. Perubahan tidak memberikan perubahan negatif pada reproduibilitas proses; b. Perubahan yang dilakukan bukan akibat dari kejadian yang tidak diharapkan ketika produksi atau karena masalah stabilitas; c. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		konsistensi Zat Aktif atau <i>intermediates</i> . 4. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas.	
14.	Pengurangan batas kedaluwarsa Zat Aktif.	1. Perubahan tidak disebabkan karena kejadian berulang yang terjadi selama proses pembuatan atau karena masalah stabilitas. 2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Zat Aktif tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Laporan stabilitas Zat Aktif.
15.	Penghilangan uji <i>in-process</i> dalam produksi Zat Aktif yang tidak signifikan.	1. Parameter yang dihilangkan bukan merupakan parameter yang kritis termasuk tetapi tidak terbatas pada kadar, cemaran, dan ukuran partikel. 2. Perubahan bukan karena kejadian berulang selama produksi atau disebabkan masalah stabilitas. 3. Uji tidak terkait parameter kritis (sebagai contoh, komposisi, cemaran, karakteristik kritis fisik lain atau kemurnian mikroba).	A. Dokumen mutu 1. Informasi kontrol yang dilakukan pada tahap kritis produksi dan pada produk antara Zat Aktif yang diajukan. 2. Justifikasi/penilaian risiko bahwa atribut bersifat tidak signifikan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
C. Perubahan terkait mutu Obat			
1.	Perubahan minor pada pembuatan Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk sediaan steril. 2. Prinsip pembuatan secara keseluruhan tetap sama. 3. Proses baru menghasilkan produk yang sama dari aspek kualitas (sudah divalidasi), spesifikasi Obat, keamanan, dan khasiat. 4. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i> atau sifat fisikokimia. 5. Spesifikasi Obat maupun produk antara tidak berubah. 6. Tidak ada perubahan batas spesifikasi pada kontrol proses dalam pembuatan Obat. 7. Uji stabilitas Obat telah dilakukan minimal tiga bulan dari satu betas skala pilot atau skala produksi. 8. Lokasi produksi tidak berubah. 9. Perubahan tidak menyebabkan dampak buruk terhadap mutu, 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prosedur pembuatan Obat. 2. Data analisis betas Obat. 3. Untuk bentuk sediaan padat, data profil disolusi terbanding dari satu betas produksi representatif dan data perbandingan dari tiga betas produksi terakhir dari proses pembuatan Obat sebelumnya. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 5. Justifikasi tidak melakukan uji BE.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		efikasi, dan keamanan Obat. 10. Profil disolusi tidak berubah.	
2.	Penetapan batas spesifikasi pelulusan Obat.	1. Perubahan masih dalam kisaran batas spesifikasi yang disetujui. 2. Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor.	A. Dokumen mutu 1. Sandingan spesifikasi pelulusan Obat yang baru dan lama. 2. Sertifikat analisis Obat yang baru.
3.	Perubahan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	1. Perubahan bukan akibat dari penilaian sebelumnya. 2. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. 3. Prosedur pengujian tidak berubah, atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor. 4. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i> /sifat fisikokimia atau disolusi.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat yang baru. 2. Sandingan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat yang baru dan lama. 3. Data analisis bets Obat untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru (dua bets). 4. Laporan stabilitas obat.
4.	Penambahan parameter pengujian pada kontrol proses dalam proses pembuatan Obat.	1. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. 2. Spesifikasi Obat tidak berubah. 3. Telah dilakukan validasi metode pengujian.	A. Dokumen mutu 1. Prosedur pembuatan. 2. Rincian metode analisis dan data validasi metode analisis baru. 3. Data analisis bets dari tiga bets Obat untuk semua uji dalam spesifikasi yang baru.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
5.	Pengetatan batas spesifikasi <i>in-process</i> selama pembuatan Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan bukan akibat dari penilaian sebelumnya. 2. Tidak terdapat perubahan profil cemaran Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 3. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas. 4. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 5. Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku. 6. Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan hanya bersifat minor. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <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.	Penghilangan uji <i>in-process</i> yang tidak signifikan.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak terdapat perubahan pada profil cemaran Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 2. Perubahan bukan karena kejadian berulang selama produksi atau disebabkan masalah stabilitas. 3. Uji tidak terkait hal kritis (seperti: kadar, volume, cemaran, karakteristik fisika kritis lain atau 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Justifikasi/penilaian risiko menunjukkan bahwa hal tersebut tidak signifikan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		kemurnian mikrobial).	
7.	Perubahan tempat pengujian IPC.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak terdapat perubahan spesifikasi Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 2. Tidak terdapat perubahan pada profil cemaran Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 3. Perubahan yang terjadi tidak disebabkan kejadian berulang selama produksi atau disebabkan masalah stabilitas. 4. Prosedur analisis yang diajukan harus tetap atau diperketat presisi, akurasi, spesifisitas dan sensitivitas, jika dilakukan. 5. Tidak terdapat perubahan pada batas IPC diluar batas yang disetujui. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Dokumen administratif <ol style="list-style-type: none"> 1. Sertifikat CPOB. B. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Data analisis bets dari tiga bets Obat. 2. Laporan transfer metode analisis.
8.	Penambahan parameter pengujian Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan bukan merupakan hasil komitmen dari pengkajian sebelumnya dalam mengkaji batas spesifikasi. 2. Perubahan bukan merupakan hasil yang tidak diinginkan selama proses pembuatan. 	<ol style="list-style-type: none"> A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Obat. 2. Prosedur analisis Obat. 3. Hasil analisis bets Obat (dua bets). 4. Laporan validasi prosedur analisis Obat. 5. Perbandingan data profil disolusi Obat minimal dua bets skala pilot

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		3. Spesifikasi Obat selain parameter pengujian yang ditambahkan tidak berubah. 4. Metode analisis yang baru tidak menggunakan teknik nonstandar yang baru atau teknik standar yang digunakan dengan metode yang baru. 5. Perubahan tidak mempengaruhi <i>impurity</i> (termasuk genotoksik) atau disolusi.	
9.	Perubahan prosedur analisis Obat sesuai dengan monografi Farmakope.	1. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil <i>impurity</i> /fisikokimi a. 2. Metode analisis Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Obat. 2. Data analisis bets Obat dengan prosedur analisis lama dan yang saat ini diajukan. 3. Hasil validasi/verifikasi metode analisis.
10.	Perubahan atau penambahan produsen Pelarut untuk sediaan Kombinasi (Pelarut sudah memiliki izin edar di Indonesia)	1. Klim Informasi Produk tidak berubah. 2. Pelarut sudah memiliki izin edar di Indonesia. 3. Pelarut kompatibel dengan Obat. 4. Perubahan tidak menyebabkan perubahan pada informasi Obat. 5. Hanya berlaku untuk sediaan yang sudah disetujui dengan pelarut.	A. Dokumen administrasi, Informasi Produk dan Label 1. Surat persetujuan dari produsen Pelarut. 2. Sertifikat Izin Edar Pelarut. 3. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk). Catatan : <i>shelf life</i> bets pelarut yang akan dikemas dengan obat minimal sama dengan <i>shelf life</i> obat.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			4. Stabilitas setelah rekonsitusi (untuk sediaan multidosis) dari minimal dua bets skala pilot.
11.	Pengetatan batas spesifikasi Eksipien.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan bukan akibat dari hasil penilaian sebelumnya. 2. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. 3. Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku. 4. Prosedur pengujian tidak berubah. 5. Kriteria penerimaan untuk residu pelarut masih dalam batas yang disetujui (contohnya, dalam batas ICH untuk pelarut residual kelas tiga atau persyaratan Farmakope). 	A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi Eksipien yang baru. 2. Sertifikat analisis Eksipien dengan spesifikasi yang baru.
12.	Perubahan minor pada prosedur analisis Eksipien.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metode analisis tidak berubah (misalnya, perubahan pada panjang kolom atau temperatur, tetapi metode dan jenis kolom tidak berbeda). 2. Prosedur analisis bukan merupakan prosedur analisis secara biologi/imunologi/imunokimia atau prosedur analisis 	A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode analisis Eksipien. 2. Sertifikat analisis Eksipien.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		dengan menggunakan pereaksi biologi.	
13.	Perubahan prosedur analisis Eksipien sesuai dengan monografi Farmakope atau yang relevan.	1. Spesifikasi Eksipien tidak berubah (misalnya, ukuran partikel, bentuk <i>polimorfisme</i>).	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Eksipien. 2. Prosedur analisis Eksipien. 3. Sertifikat analisis Eksipien. 4. Referensi Farmakope atau dokumen penunjang terkait.
14.	Penambahan parameter uji pada spesifikasi Eksipien.	Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien. 2. Data analisis bets dari Eksipien dengan spesifikasi lama dan yang saat ini diajukan.
15.	Perubahan pada prosedur analisis Eksipien, termasuk penggantian metode pengujian.	1. Studi revalidasi sudah dilakukan sesuai protokol. 2. Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya. 3. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien. 2. Revisi spesifikasi <i>impurity</i> 3. Hasil validasi terbanding yang menunjukkan bahwa prosedur pengujian baru dengan lama ekivalen.
16.	Perubahan spesifikasi Eksipien untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	1. Telah melakukan verifikasi metode pengujian terbaru dengan hasil memenuhi syarat spesifikasi. 2. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien. 2. Sertifikat analisis Eksipien. 3. Spesifikasi Obat. 4. Hasil analisis bets Obat dari dua bets Obat skala produksi. 5. Referensi Farmakope terkait.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
17.	Perubahan sumber Eksipien atau reagen yang berisiko BSE/TSE.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi pelulusan Eksipien dan Obat serta spesifikasi <i>shelf life</i> tidak berubah. 2. Bahan baku yang digunakan memenuhi kriteria <i>pharmaceutical grade</i> sesuai Farmakope atau standar mutu Bahan Obat. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pernyataan dari produsen Eksipien atau reagen bahwa zat tersebut bersumber nabati atau hewani atau sintesis. 2. Sertifikat bebas BSE/TSE. 3. Sertifikat analisis Eksipien.
18.	Perubahan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul pada bentuk sediaan <i>oral immediate release</i> .	<ol style="list-style-type: none"> 1. Profil disolusi Obat dengan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul baru (minimal dua bets skala pilot) sebanding dengan Obat sebelumnya. 2. Spesifikasi Obat hanya mengubah berat dan dimensi. 3. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 4. Penyalut bukan merupakan faktor kritis untuk mekanisme pelepasan Obat. 	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian dan Formula. 2. Spesifikasi Obat. 3. Hasil analisis bets dari Obat dengan berat penyalut tablet/cangkang kapsul lama dan baru. 4. Data uji disolusi terbanding minimal satu bets skala pilot antara Obat dengan Formula yang diajukan dengan yang telah disetujui, jika dipersyaratkan. 5. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
19.	Peningkatan, penambahan, penghilangan atau penggantian zat	1. Tidak ada perubahan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat kecuali	<p>A. Dokumen mutu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian dan Formula. 2. Formula bets. 3. Proses pembuatan dan kontrol proses.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	warna dan/atau pengaroma.	warna dan/atau aroma. 2. Tidak ada perubahan karakteristik fungsional dari Obat (misalnya, waktu hancur, profil disolusi). 3. Zat warna dan/atau pengaroma yang baru bukan termasuk yang dilarang untuk penggunaan farmasetik. 4. Zat warna dan/atau pengaroma baru tidak bersumber manusia/hewan dimana memerlukan keamanan viral. 5. Perubahan bukan karena masalah stabilitas atau produksi. 6. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	4. Spesifikasi zat warna dan/atau pengaroma yang baru. 5. Prosedur pengujian zat warna dan/atau pengaroma yang baru. 6. Sertifikat analisis zat warna dan/atau pengaroma yang baru. 7. Spesifikasi Obat. 8. Hasil analisis Obat. 9. Perbandingan data analisis bets Obat dari dua bets Obat skala produksi dari Obat dengan Formula lama dan baru. 10. Sertifikat bebas BSE/TSE (jika bersumber dari hewan). 11. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
20.	Pengurangan atau penghilangan satu atau lebih komponen dari zat warna dan/atau zat pengaroma.	1. Tidak ada perubahan spesifikasi Obat kecuali warna dan/atau pengaroma. 2. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai	A. Dokumen mutu 1. Pemerian dan Formula. 2. Formula bets. 3. Prosedur pembuatan Obat. 4. Spesifikasi Obat.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	5.Data analisis bets Obat dari dua bets Obat skala produksi. 6.Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
21.	Perubahan atau penambahan <i>imprint, bossing</i> atau tanda lain (kecuali garis bagi) pada tablet atau <i>printing</i> pada kapsul, termasuk penggantian atau penambahan tinta yang digunakan untuk Label produk.	1.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah (kecuali pemerian). 2.Tinta yang digunakan harus memenuhi syarat peraturan kefarmasian. 3.Pemerian baru tidak menyebabkan kerancuan dengan Obat yang sudah terdaftar.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. B. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Obat. 2.Sertifikat analisis tinta/bahan <i>printing</i> . 3.Data analisis bets Obat dari dua bets Obat skala produksi.
22.	Perubahan warna cangkang kapsul.	1.Tidak ada perubahan spesifikasi cangkang kapsul kecuali warna. 2.Tidak ada perubahan spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat kecuali warna cangkang kapsul. 3.Tidak ada perubahan karakteristik fungsional dari cangkang kapsul (misalnya, waktu hancur, profil disolusi).	A. Dokumen mutu 1.Pemerian. 2.Spesifikasi Obat. 3.Sertifikat bebas BSE/TSE. 4.Informasi sumber gelatin sebagai bahan baku cangkang kapsul. 5.Spesifikasi cangkang kapsul. 6.Sertifikat analisis cangkang kapsul. 7.Hasil analisis bets dari Obat dengan cangkang kapsul lama dan baru. 8.Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		4. Perubahan bukan karena masalah stabilitas atau produksi. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	
23.	Perubahan sintesis Eksipien (non-Farmakope).	1. Tidak termasuk zat <i>adjuvant</i> . 2. Tidak berpengaruh terhadap spesifikasi Eksipien. 3. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif pada profil <i>impurity</i> atau sifat fisikokimia. 4. Rute sintesis dan spesifikasi Eksipien identik dan tidak ada perubahan profil <i>impurity</i> secara kualitatif dan kuantitatif.	A. Dokumen mutu 1. Perbandingan data analisis bets Eksipien minimal dua bets skala pilot yang diproduksi menurut proses pembuatan Eksipien lama dan baru. 2. Perbandingan data profil disolusi Obat minimal dua bets skala pilot.
24.	Perubahan spesifikasi Eksipien non-Farmakope untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	1. Spesifikasi Eksipien tidak berubah (untuk: ukuran partikel dan bentuk <i>polimorfisme</i>). 2. Spesifikasi Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien. 2. Hasil analisis Eksipien. 3. Referensi Farmakope terkait.
25.	Penggantian atau penambahan tempat pengemasan sekunder Obat.	1. Hasil inspeksi dua tahun terakhir memuaskan.	A. Dokumen administratif, Informasi Produk dan Label 1. Sertifikat CPOB tempat pengemasan sekunder. 2. Foto kemasan sekunder dari semua sisi dan

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
			contoh Informasi Produk siap edar.
26.	Pengetatan batas spesifikasi kemasan primer Obat.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan bukan akibat dari hasil penilaian sebelumnya. 2. Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku. 3. Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor. 	A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi kemasan. 2. Sertifikat analisis kemasan.
27.	Perubahan komposisi secara kualitatif dan/atau kuantitatif dari bahan kemasan primer Obat (untuk semua bentuk sediaan).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak termasuk produk steril. 2. Perubahan hanya pada jenis dan bahan kemasan yang sama. 3. Bahan kemasan yang diajukan sama/ekivalen dengan yang telah disetujui. 4. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua beta skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 	A. Dokumen mutu <ol style="list-style-type: none"> 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Sertifikat analisis kemasan. 3. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 4. Untuk sediaan cair dan semisolid, bukti tidak terdapat interaksi antara Obat dengan jenis/bahan kemasan yang diajukan.
28.	Penambahan atau penggantian alat takar yang bukan merupakan bagian dari kemasan primer (tidak termasuk <i>spacer</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alat takar yang diajukan harus mencakup dosis tepat yang dibutuhkan sesuai posologi yang telah disetujui dan 	A. Informasi Produk dan Label <ol style="list-style-type: none"> 1. Foto alat takar, kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar yang mencantumkan Label

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	<i>device</i> untuk <i>metered dose inhaler</i>).	ditunjang dengan data uji yang sesuai. 2. Alat takar yang baru kompatibel dengan Obat. 3. Perubahan tidak menyebabkan perubahan pada informasi Obat.	baru termasuk Informasi Produk. B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian alat takar. 2. Data hasil kalibrasi alat takar.
29.	Penghilangan parameter uji pada spesifikasi kemasan primer obat	1. Perubahan bukan merupakan hasil komitmen dari pengkajian sebelumnya dalam mengkaji batas spesifikasi. 2. Perubahan bukan merupakan hasil yang tidak diinginkan selama proses pembuatan.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian kemasan primer. 2. Justifikasi bahwa parameter tersebut tidak signifikan memengaruhi mutu obat / tidak berlaku (<i>obsolete</i>).
30.	Perubahan minor pada prosedur analisis kemasan primer Obat.	1. Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya. 2. Metode pengujian tidak berubah (misalnya, perubahan panjang kolom atau temperatur tetapi tidak terdapat perubahan jenis kolom).	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan prosedur analisis bahan kemasan.
31.	Perubahan prosedur pengujian bahan kemasan primer Obat, termasuk penggantian atau penambahan prosedur pengujian.	1. Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur pengujian yang baru sama/ekivalen	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		<p>dengan prosedur sebelumnya.</p> <p>2. Metode analisis yang baru tidak menggunakan teknik nonstandar yang baru atau teknik standar yang digunakan dengan metode yang baru.</p>	
32.	<p>Perubahan atau penambahan produsen komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat, tidak termasuk produsen <i>spacer devices</i> untuk <i>metered dose inhaler</i>.</p>	<p>1. Spesifikasi bahan kemasan atau alat kesehatan tidak berubah.</p>	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <p>1. Surat keterangan penggantian atau penambahan produsen.</p> <p>B. Dokumen mutu</p> <p>1. Izin edar alat kesehatan.</p> <p>2. Spesifikasi bahan kemasan.</p> <p>3. Sertifikat analisis alat kesehatan.</p>
33.	<p>Pengurangan produsen komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat, tidak termasuk produsen <i>spacer devices</i> untuk <i>metered dose inhaler</i>.</p>	<p>1. Tidak ada penghilangan komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat.</p>	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <p>1. Surat keterangan pengurangan produsen.</p>
34.	<p>Penambahan parameter pengujian kemasan primer Obat.</p>	<p>1. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan.</p> <p>2. Hasil pengujian kemasan primer memenuhi syarat.</p>
35.	<p>Perubahan bahan kemasan sekunder.</p>	<p>1. Label tidak berubah.</p>	<p>A. Dokumen mutu</p> <p>1. Spesifikasi dan prosedur analisis bahan kemasan sekunder.</p>
36.	<p>Perubahan klim penyimpanan Obat (redaksional).</p>	<p>1. Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah.</p>	<p>A. Informasi Produk dan Label</p> <p>1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap</p>

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		2.Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau karena masalah stabilitas.	edar (termasuk Informasi Produk).
37.	Pengurangan batas kedaluwarsa Obat: kemasan belum dibuka.	1.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2.Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui dan memenuhi syarat spesifikasi.	A. Informasi Produk dan Label 1.Foto dan contoh Informasi Produk siap edar. B. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Obat. 2.Laporan stabilitas Obat.
38.	Pengurangan batas kedaluwarsa Obat: setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi.	1.Spesifikasi (pelulusan dan <i>shelf life</i>) Obat tidak berubah. 2.Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui dan memenuhi syarat spesifikasi.	A. Informasi Produk dan Label 1.Foto dan contoh Informasi Produk siap edar. B. Dokumen mutu 1.Spesifikasi Obat. 2.Laporan stabilitas Obat setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

PENNY K. LUKITO