<u>Pharmaceutical Market & Regulatory</u> <u>Environment in Asia (PMRE)</u>

ver. 2019

Volume 1: Regulatory Environment

Identification and Clarification of the Differences in Regulatory Environment between Asian Economies

APAC PMRE Task Force

April 9, 2019 Tokyo, Japan

Abbreviation

Abbreviation	
Abbreviation	Description
ACRT	Accounting and Corporate Regulatory Authority
ACTD	ASEAN Common Technical Document
ACTR	ASEAN Common Technical Requirements
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
API	Active Pharmaceutical Ingredient
	O .
ASEAN	Association of South-East Asian Nations
ASTT	Administration of Science, Technology and Training
B.E.	Buddha Era
BA	Bioavailability
BE	Bioequivalence
BLA	Biologics License Application
BP	British Pharmacopoeia
DDOM	Badan Pengawas Obat dan Makanan
BPOM	(Indonesian national agency of drug and food control)
BSE	Bridging study evaluation (Taiwan)
CDCR	Control of Drugs and Cosmetic Regulation (Malaysia)
CDE	Center for Drug Evaluation
CDE	Council on Drug and Food Sanitation(Japan)
CDRR	Center for Drug Regulation and Research (Philippines)
CDSCO	Central Drugs Standard Control Organization (India)
CECA	Comprehensive Economic Cooperation Agreement (Singapore)
CEP	Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia
CFDA	China Food and Drug Administration
CFDI	Center for Food and Drug Inspection
cGMP	current Good Manufacturing Practice
ChP	Chinese Pharmacopoeia
CHGRAO	China Human Genetic Resources Administration Office
CINP	Centre of Investigational New Product (Malaysia)
CIOMS-I	Suspect Adverse Reaction Report Form (CIOMS Form I)
CIRB	Centralised Institutional Review Board (Singapore)
CMC	Chemistry, Manufacturing and Control
CMO	Contract Manufacturing Organization
CoA/COA/CA	Certificate Of Analysis
CoI	Co-principal Investigator
CoI CPO	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization.
CoI CPO CPP	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product
CoI CPO CPP CRC	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre
CoI CPO CPP CRC CREC	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand)
CoI CPO CPP CRC	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form
CoI CPO CPP CRC CREC	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand)
CoI CPO CPP CRC CREC CRF	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form
CoI CPO CPP CRC CREC CRF	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Authorization
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Authorization Clinical Trial Authorization Clinical Trial Approval
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTA CTA	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Approval Clinical Trial Approval Clinical Trial Certificate
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Authorization Clinical Trial Approval Clinical Trial Certificate Common Technical Document
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC CTC CTD CTIL	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Authorization Clinical Trial Approval Clinical Trial Certificate Common Technical Document Clinical Trial Import License (Malaysia)
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC CTD CTIL CTN	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Approval Clinical Trial Approval Clinical Trial Certificate Common Technical Document Clinical Trial Import License (Malaysia) Clinical Trial Notification
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC CTD CTIL CTN CTNI	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Authorization Clinical Trial Authorization Clinical Trial Approval Clinical Trial Certificate Common Technical Document Clinical Trial Import License (Malaysia) Clinical Trial Notification Clinical Trials Registry- India
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC CTD CTIL CTN	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Authorization Clinical Trial Authorization Clinical Trial Approval Clinical Trial Certificate Common Technical Document Clinical Trial Import License (Malaysia) Clinical Trials Registry- India Clinical Trials Registry- India Clinical Trial Exemption
CoI CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC CTD CTIL CTN CTNI	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Authorization Clinical Trial Authorization Clinical Trial Approval Clinical Trial Certificate Common Technical Document Clinical Trial Import License (Malaysia) Clinical Trial Notification Clinical Trials Registry- India
Col CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC CTC CTD CTIL CTN CTRI CTX	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Authorization Clinical Trial Authorization Clinical Trial Approval Clinical Trial Certificate Common Technical Document Clinical Trial Import License (Malaysia) Clinical Trials Registry- India Clinical Trials Registry- India Clinical Trial Exemption
Col CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC CTD CTIL CTN CTRI CTX CUHK CV	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Application Clinical Trial Authorization Clinical Trial Approval Clinical Trial Certificate Common Technical Document Clinical Trial Import License (Malaysia) Clinical Trial Registry- India Clinical Trial Registry- India Clinical Trial Exemption Chinese University of Hong Kong Curriculum Vitae
Col CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC CTD CTIL CTN CTRI CTX CUHK CV DAL	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Application Clinical Trial Approval Clinical Trial Approval Clinical Trial Certificate Common Technical Document Clinical Trial Import License (Malaysia) Clinical Trial Registry- India Clinical Trial Registry- India Clinical Trial Exemption Chinese University of Hong Kong Curriculum Vitae Drug Administlation Law
Col CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC CTD CTIL CTN CTRI CTX CUHK CV DAL DAV	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Application Clinical Trial Approval Clinical Trial Approval Clinical Trial Approval Clinical Trial Research Organization Clinical Trial Research Organization Clinical Trial Research Organization Clinical Trial Frial Approval Clinical Trial Research Organization Clinical Trial Research Organization Clinical Trial Research Organization Clinical Trial Research Organization Clinical Trial Registry- India Clinical Trial Registry- India Clinical Trial Exemption Chinese University of Hong Kong Curriculum Vitae Drug Administlation Law The Drug Administration Department of Vietnam
Col CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC CTD CTIL CTN CTRI CTX CUHK CV DAL DAV DCA	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Application Clinical Trial Approval Clinical Trial Approval Clinical Trial Certificate Common Technical Document Clinical Trial Import License (Malaysia) Clinical Trial Registry- India Clinical Trial Exemption Chinese University of Hong Kong Curriculum Vitae Drug Administlation Law The Drug Administration Department of Vietnam Drug Control Authority (Malaysia)
Col CPO CPP CRC CREC CRF CRM CRO CSR CT CTA CTA CTA CTA CTC CTD CTIL CTN CTRI CTX CUHK CV DAL DAV	Co-principal Investigator Contract Pharmaceutical Organization. Certificate of Pharmaceutical Product Clinical Research Centre Central Research Ethics Committee (Thailand) Case Report Form Clinical Research Materials Notification Contract Research Organization Clinical Study Report Clinical Study Report Clinical Trial Clinical Trial Application Clinical Trial Application Clinical Trial Authorization Clinical Trial Approval Clinical Trial Approval Clinical Trial Reperticate Common Technical Document Clinical Trial Import License (Malaysia) Clinical Trial Registry- India Clinical Trials Registry- India Clinical Trial Resemption Chinese University of Hong Kong Curriculum Vitae Drug Administration Department of Vietnam

i

Abbreviation	Description
DMF	Drug Master File
DOH	Department of Health
DP	Drug Product
DRGD	Drug Registration Guidance Document (Malaysia)
DRR	Drug Registlation Regulations (China)
DS	Drug Substance
EC	Ethical/Ethics Committee
EC-MOPH	Ethics Committee - Ministry of Public Health
EFTA	European Free Trade Association
EMEA/EMA	European Medicines Agency
EP	European Pharmacopoeia
EPW	Empowered Procurement Wing (India)
ETP	Economic Transformation Program (Malaysia)
ERB/ERC	Ethical Review Board/ Committee (Philippines)
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration (U.S.)
FDC	Fixed Dose Combination
FERCIT	Forum for Ethical Review Committees in Thailand
FIH	First in Human
FIM	First in Man
FSC	Free Sale Certificate
FtoF or F2F or FTF	Face to Face
FY	Fiscal Year
GCP	Good Clinical Practice
GDA	Generic Drug Application
GDP	Good Distribution Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
GS-1	Global Standard One
GTIN	Global Trade Item Number
HA	Health Authorities
HGRAC	Human Genetic Resource Administration of China
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HKD	Hong Kong dollar
HKU	University of Hong Kong
HSA	Health Sciences Authority (Singapore)
HVAC	Heating, Ventilation, and Air Conditioning
IB	Investigator's Brochure
IBD	International Birthday
ICF	Informed Consent Form
ICH	The International Conference on Harmonization of Technical Requirements
	for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICH E2A	ICH E2A Clinical safety data management: (definitions and standards for expedited
	reporting)
ICH E2B (R2)	MAINTENANCE OF THE ICH GUIDELINE ON CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT:
` ′	DATA ELEMENTS FOR TRANSMISSION OF INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORTS ICH quidaling E2R (P2) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSPs) data
ICH E2B (R3)	ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data
` ′	elements and message specification - implementation guide
ICH E5	ICH E (Efficacy) 5 Guideline (Ethnic Factors in the Acceptability of
ICH E4	Foreign Clinical Data) ICH F (Efficacy) 6 Cycleding (Cood Clinical Practice)
ICH E6	ICH E (Efficacy) 6 Guideline (Good Clinical Practice) ICH E17 Guideline (Multi-Regional Clinical Trials)
ICH E17 ICH M3	Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals
	M4 Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for
ICH M4	Human Use
	Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle
ICH Q12	Management
ICSR	Individual Case Safety Report (Philippines)
IDR	Indonesia Rupiah
IEC(EC)	Independent Ethics Committee
IL	Import License
IMCT	International Multi-Center Clinical Trial
114101	menadom man-Cinci Cinica 11m

Abbreviation	Description
IMP	Investigational Medical Product
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IND	Investigational New Drug
IP	Indian Pharmacopoeia
IRB	Institutional Review Board
ΙΡ	Japanese Pharmacopoeia
KACRC	Korean Association of Clinical Research Coordinator
KAIRB	Korean Association of Institutional Review Board
KCROA	Korean Clinical Research Organization Association
KDSRM	Korea Institute of Drug Safety and Risk Management
KGMP	Korea Good Manufacturing Practice
KOL	Key Opinion Leader
KOMNAS	The Indonesian Human Rights National Commission (Komnas HAM)
KoNECT	The Korea National Enterprise for Clinical Trials
KP	Korean Pharmacopoeia
KRW	Korea won
KSCD	Korean Society for Clinical Development
LOA	Letter of Authorization
LTO	License to Operate
LTOC	List of Table of Contents
MAA	Marketing Authorization Applicant
MAH	Marketing Authorization Holder
MAV	Major variation application
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MF	Master File (Japan)
MFR	Manufacturer
MFDS	Ministry of Food & Drug Safety (Korea)
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan)
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
MIDR	Million Indonesia Rupiah
MOH	Ministry of Health of the People's Republic of China
MOH or MoH	Ministry of Health (Malaysia) (Vietnam)
MoHW	Ministry of Health and Welfare (Taiwan)
MOHW	Ministry of Health and Welfare (Korea)
MOPH	Ministry of Public Health (Thailand)
MRA	Mutual Recognition Agreement (Malaysia)
MRCT	Multi-Regional Clinical Trials
MREC	Medical Research & Ethics Committee (Malaysia)
MTA	Material TransferAagreement
NADFC	National Agency for Drug and Food Control (Indonesia)
NBE	New Biological Entity
NCCR	National Committee for Clinical Research (Malaysia)
NCE	New Chemical Entity
NCO	New Combination
ND	New Delivery system
NDA	New Drug Application
NDOS	New Dosage form of Approved New Drug
NF	The National Formulary
NHC	National Health Commission (China)
NHG DSRB	National Healthcare Group Domain-Specific Review Board (Singapore)
NI	New Indication
NIBIO	National Institute of Biomedical Innovation (Japan)
NMPA	National Medical Producyts Adoministration (China)
NME	New Molecular Entity
NMRR	National Medical Research Register (Malaysia)
NOC	No Objection Certificate
NPRA	National Pharmaceutical Regulatory Agency (Malaysia)
NR	New Route of administration
NS	New Strength of Approved New Drug
NSAE	Non Serious Adverse Event
ODD	Orphan Drug Designation (Taiwan)
OTC	Over-The-Counter

Abbreviation	Description
PAA	Pan-Asian E-Commerce
PAL	Pharmaceutical Affairs Law
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
PD	Pharmacodynamics
PHREB	Philippine Health Research Ethics Board
PI	Principal Investigator
PI	Package Insert
DIC /C DIC /-	Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) /
PIC/S or PIC/s	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PICS)
PIL	Patient Information Leaflets
PK	Pharmacokinetics
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan)
PMF	Plant Master File
PMS	Post-Marketing Surveillance/Study
PMDF	Philippine National Drug Formulary
PP	Philippine Pharmacopoeia
PRH	product registration holders (Malaysia)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PvPI	Pharmacovigilance program of India
QC	Qquality control
QOS	Quality Overall Summary
QP	Qualified Person
R&D	Research and Development
RCT	Randomized controlled trial
r-DNA	recombinant DNA
ROTCA	Review of Over-the-Counter Drug Applications (Philippines)
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy
RFID	Radio Frequency Identifier
RMA	Risk Minimisation Activities
RMB	renminbi = CNY (CHINESE YUAN)
RMP	Risk Management Plan
Rs	Rupee
RTF	Refuse-to-file (Taiwan)
S&E SAE	Safety & Efficacy
SAE SAKIGAKE	Serious Adverse Event "Breakthrough Therapy"-type priority review system (Japan)
SARIGARE	Serious Advance Reaction
SAR	Statistical Analysis Report
SAS	Special Access Scheme
SEC	Subject Expert Committee
SG-GCP	Singapore Guideline for Good Clinical Practice
SMF	Site Master File
SMP	Safety Monitoring Program (Thailand)
SMPC/SmPC	summary product characteristics
sNDA	supplemental New Drug Application
SOP	Standard operating procedure
SRA	Stringent Regulatory Authorities
STM	Specification & Test Method
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TB	Tuberculosis
TFDA	Taiwan Food and Drug Administration
TGA	Therapeutic Goods Administration (Australia)
Thai-FDA	Thailand Food and Drug Administration
TMHS	Traditional Medicines & Health. Supplement
TOC	Table of contents
TOX	Toxicology
US	United States
USFDA	US Food and Drug Administration
USP	United States Pharmacopoeia
VN	Vietnam
WD	Working Day
WHO	World Health Organization

	_	n the areas of IND/CTA, NDA, Clinical Trials, Mai			Indonosio	lanan	Varaa	Malayaia	Dhilippings	Cinconoro	Taiwan	April 9, 2019	Viotnom
AnnexIte Contents	Detail or Example	China RDPAC/PhIRDA	Hong Kong HKAPI	India OPPI	Indonesia IPMG	Japan JPMA	Korea KPBMA/KRPIA	Malaysia PhAMA	Philippines PHAP	Singapore SAPI	Taiwan IRPMA	Thailand PReMA	Vietnam PG
Requirements of the applicant	CRO is possible?	Sponsor (Companies) or regulatory agency (CRO)	CRO or doctors who can follow standards of GCP.	Sponsor companies, CROs and doctors who can follow standards of GCP.	doctors who can	GCP applies to clinical trials conducted by companies and investigators. CROs are able to submit the Clinical Trial Notification (CTN) if they serve as the in-country caretaker.	Yes. Company, CRO or doctor, who can follow standards of GCP, can be IND holder.	An investigator, or an authorised person from a locally registered pharmaceutical company/ sponsor/ Contract Research Organisation (CRO) with a permanent address in Malaysia can make the application. [Malaysia Guideline for Application of CTIL and CTX §4.1]	As per Administrative Order No. 2014-0034 and FDA Circular No. 2015-003 a license to operate (LTO) is required for a Contract Research Organization (CRO) and its Sponsor, prior to the conduct of clinical trial. The LTO is proof that the CRO and sponsor operate following good clinical practices (GCP). Attached is a copy of the said policies for your reference. (Annex 1)	should be a locally registered business entity registered with the Accounting and Corporate Regulatory Authority (ACRA) in Singapore.	The applicant should own the pharmaceutical license in Taiwan. CRO can be an applicant if the company also has be registered as a pharmaceutical company in Taiwan.		Sponsor companies, CROs and doctors who can follow GCP standards CPO or CRO
Clinical trial consultation system	System, Timing, Procedure	"Communication and Exchange of Drug R&D and Technical Evaluation Procedure (No.74 of 2018)" was issued by NMPA on Oct 8,2018 to replace No.94 of 2016 "Announcement on Adjusting Review and Approval Procedures for Drug Clinical Trial (No.50 of 2018)" was issued on Jul.27, 2018. Annex 1 and 2 are requirement on CDE communication. There are following changes in 2018: 1) New on-line system of CDE communication was implemented 2) Scope of communication is expanded to innovative drugs, improved new drugs, biosimilar drugs, complex generic drugs and equivalency assessment drugs during R&D process and registration applications. 2) Multiple forms of communications: F2F meeting, video conference, teleconference or written response. 3) Pre-IND communication for the 1st IND/CTA in China, pre-Phase III communication, Pre-NDA communication are mandatorily to apply for. CDE may have the meeting or provide written response to applicant. 4) The applicant may directly file a IND/CTA without pre-IND communication, if there are established technical guidelines and mature drug clinical trial experiences, and the quality of application dossiers can be guaranteed by the applicant, or a multi-center clinical trial under international synchronous development has been approved in countries and regions with well-established regulatory system. 5) Meeting request: risk control plan is required to submit. 6) Conduct of communication form / meeting minutes.	No	Non-formal consultation is possible. Pre-screening of the application is done at DCGI (Drug Controller General of India)/CDSCO (Central Drugs Standard Control Organization office) before accepting our application. 1. IND- For phase 1 trials of NCEs application is referred to IND committee scheduled to meet every quarter. For molecule discovered outside India FIM studies are not permitted. 2. Other IND application -The application is referred to Subject Expert Committee (SEC) for review. Post review, the Sponsor/CRO is invited to a face to face meeting with SEC where they need to present & defend the proposal.		Various clinical trial consultations are offered by PMDA on new drugs and biological products (e.g., pre-Phl/ Pre-Phlla/Pre-Phllb/End of Phll study, Pre-application, Quality, Safety, etc.).	Official pre IND consultation can be held 30 days (working day) before expected consultation meeting and it should be requested in written form. Meeting minutes will be issued 10 days after the meeting by MFDS (Ministry of Food and Drug Safety). Pre-review system covers IND preparations. F2F meeting 14~24 days after primary review result.	consultation may be requested on an informal basis.	For company-initiated local trial, the proposed clinical trial protocol is prepared by the Clinical Research/medical department in consultation with a physician-specialist who becomes a coauthor. The protocol is coordinated with relevant internal stakeholders for review and sign-off prior to submission to the FDA. The final approval is issued by the FDA. For investigator-initiated trials, the proposed protocol is written by the authors subject to the approval of the medical department of the company.	meeting.	Regulation consultation service is available for all phases of product development. In 2018 the reasonable consultation fee will be charged to the applicant and this kind of service will be with legal binding. For more detailed information, please refer to the following website. http://www.cde.org.tw/eng/consultation_services/		There is no official consultation in place however, sponsor can send letter to Administration of Science Technology and Training under Ministry of Health in order to request consultation.

	0 1 1	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
em	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Flow of	Flowchart	"NMPA announcement on	Parallel	Clinical trial on	Refer to	A clinical trial is	There's no clinical trial		In general, proposed clinical trials	Under the Health Products Act and its	IRB submission can be	Same. Only	In short: Clinical trial
	clinical trial		adjusting the review and	<u>submissio</u>	new drug shall	BPOM	conducted	notification system in	Import Licence	need to obtain approval from the	subsidiary legislation, the Health Products	conducted in parallel	minor changes	notification, then
	notification,		approval process of drug	n to	be initiated	regulation No.	based on the	Korea.	(CTIL) authorising	Ethics Review Committees (ERCs)	(Clinical Trials) Regulations, and require either	with TFDA's review of an	as defined in	Hospital IRB
	IND		clinical trial (2018 No.50)" was	Departmen t of Health	after	21 Year 2015	notification,		the licensee to	first for ethical clearance and then	Clinical Trial Authorization (CTA) or acceptance	IND application.	Notification of	permission, IND
	application		released on Jul 27,2018.	and Ethics	authorization	about	and not based	Basically, all clinical	import a product for	FDA's approval for scientific	of Clinical Trial Notification (CTN) prior to	A c-IRB (combined	Thai FDA Re:	application and MO
	and IRB		Applicant is allowed to start	Committee.	by CDSCO	Procedure of	on an	trials should be	purposes of clinical	evaluation/review to initiate the trials.	initiation of the clinical trial. There are three	IRB) system led by the	Regulations on	IRR approval
	permission		the clinical trial if no defined	Both .	(NOC: No	Clinical Trial	application.	approved.	trials is required.	The parallel submission is not	clinical trial submission routes (CTC, CTA and	TFDA started its	Import or Order	II LB approvai.
	pormission		or questioned opinion	approvals	Objection	Approval,	Contracts with		The sponsor/	accepted by the FDA. As per FDA	CTN)	operation from July	the drug into	Clinical trial should
			received from CDE within 60	needed	Certificate from		clinical sites		investigator shall	Circular No. 2012-007, the		2013.	the Kingdom	submitted to Site le
			WDs after successful paying		DCGI) and	annex III	should be		not start the clinical	initial submission is sent to the FDA	Clinical trials of therapeutic products (e.g.	Systems to reduce	for Clinical	first. After receiving
			the registration fee.		approval of	diffica iii	signed after 30		trial until the ethics	which will then issue the permit for	pharmaceutical drugs and biologics) require	review periods and to	Research on	IRB/EC approval at
			Miles and and and a standard and a standard		respective EC.		days from the		committee/	the ethical and technical review of CT	Clinical Trial Authorization (CTA) or acceptance	prevent the duplication	31 May 2018	site level (For some
			Where submission dossier		In case of		date of clinical		Institutional Review	protocol to be done by an accredited	of Clinical Trial Notification (CTN) before the trial		Cubadadaa	Hospitals under
			meets review requirements,		parallel		trial notification		Board has issued a	Ethical Review Board (ERB)/ERC. For	can be initiated or conducted. Such clinical trials must be conducted in compliance with the	inconsistencies	Submission	Department of Heal
			applicant can download the Clinical Trial Notice Letter		applications,		(14 days from		favourable opinion and approved by	more information on ERCs/Ethics	Health Products (Clinical Trials) Regulations	between IRBs have	fee applied: rate as of 24	the hospital should
			through CDE website.		CDCSO will		the second trial		the Drug Control	Committees (ECs) involved in	and the ICH E6 Good Clinical Practice	been adopted.	Dec 2018	get approval from
			tillough CDE website.				onwards).		Authority (DCA). All	evaluation process of clinical trials,	guidelines.	Deliberations are	Initial review	MOH and People's
			Where submission dossier		grant conditional		oliwalus).		the clinical trials	No. of the Control of	guidelii ies.	carried out in turn by	fee: 1,000 THB	Committee before
			can't meet review		approval and				that require CTIL/	Applicant	Clinical trials of medicinal products (e.g. cell,	the 7 major facilities	Expert review	submit to HA), we d
			requirements, CDE informs						CTX (Clinical Trial	Start	tissue and gene therapy products or	and the deadline is	fee: 4,000 THB	continue submissio
			applicant of the query		note that the trial should				Exemption) must	FDA receives Applications	complementary health products) require a	within 20 working	Consultant	
			-if response document is						be registered with	FDA receives Applications	Clinical Trial Certificate (CTC) before the trial		fee: 2,000 THB	to health authority
			submitted within 5WDs, if no		only start after				NMRR (National	Incomplete	can be initiated or conducted. Such clinical trials	days. After c-IRB, the	1001 21000 1112	(iii). The or can b
			defined or questioned opinion		EC_approval				Medical Research	Complete	must be conducted in compliance with the	sponsor can receive		initiated after getting
D/CTA			received from CDE within						Register). NPRA	FDA Assigns Regulatory	Medicines (Clinical Trials) Regulations and ICH	abbreviated review by		HA, in this case the
J/CTA			original 60WDs, clinical trial						will only accept	FDA Assigns Regulatory Reviewer and Issue Regulatory Review Permit	E6 Good Clinical Practice guidelines.	each IRB using the		Ministry of Health,
			can be initiated.						favourable opinion/	The state of the s		results of the c-IRB,		approval. Import
			-if response document can't						approval issued by	Parts A and C Accredited ERB -Technical and Ethical Review	For clinical trials that require Clinical Trial	and receive the results		License (IL) in only
			be submitted within 5WDs,						EC that is	Part B Ethical Neview FDA Reviewer	Authorization (CTA) or a Clinical Trial Certificate	within 10 working days		obtained after havin
			CDE will issue the Notice of						registered with the		(CTC), the clinical trial application may be			HA approval.
			Clinical Trial Suspension and						DCA.	45-24	submitted concurrently to HSA and the relevant			
			will take another 60WDs to						[Malaysia	Approval/Denial	IRB.			
			review after receiving the						Guideline for		For eliminal trials that are suite Oliminal Trial			
			response document from						Application of		For clinical trials that require Clinical Trial			
			applicant.						CTIL and CTX		Notification (CTN) to HSA, the submission should be made only after having received IRB			
			Per No.50 of 2018 annex 3,						§5.1]		approval for the clinical trial.			
			For phase 1 and PK study,								approvarior the chilical that.			
			Documents for IRB review											
			need to submit. But it is not											
			mandatory requirement to											
			complete IRB review prior IND											
			submission. Experience of											
			previous clinical application											
			has been listed separately in											
			dossier requirements.											
			Whether On-site inspection/											
			QC test is required based on											
			the review needs.											
	1													

Data Sile			on the areas of IND/CTA, NDA, Clinical Trial			•							April 9, 20	
Item		Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
ПСШ	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Time	Official	After change from IND approval system to	120 calendar	IND review: 6-8		The "after 30	IND application official	Official Timeline for	According to	The timing will depend on which of the three clinical	General IND	Trial product	Registering a clinical trial:
		timeline:	implied permission system, IND permission	<u>days</u>	months	evaluation is	days from the		CTIL/CTX:	the FDA:	trial submission routes (CTC, CTA and CTN).	application procedure	import license	- 5 working days for ASTT
	clinical trial	(working	can be got in 60WDs		EC review: 2-4	1 20 working	first clinical trial	results of the	45 working days for	Application	Clinical Trial Certificate (CTC) and Clinical Trial	will review protocol in	official timeline:	to verify legality of
	notification,	days)	-If query, response within 5 WDs,		months	days for	notification" rule	consultation: 30	phase I trial, clinical	process - 7-15	Authorisation (CTA): 30 working days. Note: 60	detail by CDE and may	Chemical - 20	application
	IND		permission in original 60WDs.		As per actual	protocol &	applies for drugs	working days	trial involves	<u>days</u>	working days for cell and tissue products	request to revise	WD	- 60 days for applicant to
	application	Timeline	-If query, response submitted outside of 5		<u>experience</u>	amendment of	containing new	Queries can be	biological/	Review – 60	Clinical Trial Notification (CTN): 5 working days.	protocol based on their	Biological - 60	respond if needed to
		based on	WDs, or response couldn't meet technical			clinical trial	active		biotechnological,	<u>days</u>	Clinical Research Materials Notification (CRM):	review result.	WD	further complete application
	permission	actual	review's requirements, IND application will			after NADFC	ingredients, new	2 times. In case of	cell therapy product	Decision – 7-15	Immediate	The outcome of review		- 5 working days after
	obtainment	experience	be pending. Additional 60WDs is needed to			stated the	ethical	query given, it would		<u>days</u>		comment can be	Amendment -	receipt of eligible
			get permission if new response has been			protocol &	combination	take 2-3 months or	product as well as			obtained in around 45	<u>20 WD</u>	application, for ASTT to
			submitted to reset the application.			amendment	drugs and drugs	more.	herbal product.	However, there		calendar days after		grant written approval
						complete	with a new		For Others: 30	are instances		submission.	IRB : (each	Approving a clinical trial:
			As Pre-IND communication for the 1st IND				administrative	IRB review is	working days	where actual		If the protocol is	study site or	- 5 working days for ASTT
			in China is mandatorily required now that				route.	required but not	[Malaysia	processing		simultaneous	EC of MOPH)	to verify legality of
			will take several months from preparing				Clinical trials can	regulated by MFDS.	Guideline for	timelines is		submission in A10	- Institute EC	application_
			meeting request to get meeting				be started 14-		Application of	between 100 to		countries with same	2-3 months	- 60 days for applicant to
			minutes/written feedback, it will affect the				days after the	IND approval by	CTIL and CTX	200 days.		protocol number, fast	- Central EC	respond if needed to
			time of IND submission.				clinical trial	MFDS and IRB	<u>§5.2]</u>			track review is available	CREC 5-6	further complete
			Draft protocol is needed for Pre-IND				notification from	review can be got in				so that the overall review	<u>months</u>	application
IND/CTA			communication.				the second trial	parallel.	The IRB/IEC			time can be reduced as	EC-MOPH 7-8	- 25 days after receipt of eligible application,
							onwards (for the		should review a			short as 15 calendar	months.	ASTT to meet with
			CDE didn't mandatorily require IRB				same product).	Based on individual	proposed clinical			days. IRB review		National Biomedical
			approval prior to IND submission, it can be					application (level of	trial within a			timeline depends on		Ethics Committee and a
			in parallel or after IND permission.					document), the	reasonable time.			each IRB review meeting		record on clinical trial
								requirements of	[Malaysian			frequency.		outline assessment
								query, expected	GCP§3.1.2]			The approval time may		shall be made
								period and additional	Generally, MREC			take around 1-4 months.		- 5 working days after
								document can vary.	approval takes 50					receipt of record by
									working days.					National Biomedical
									F					Ethics Committee, ASTT
									Ethics approval:					submits complete
									complete					application to MOH Minister for approval (if
									submission without					clinical trial needs
									queries can be					correcting, applicant
									approved within 4					has 90 days)
									to 8 weeks.					nao oo aayoj
									[http://www.crc.go					
									v.my/general-					
									clinical-trial/					
									<u>Item 15]</u>]]	

Itom	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Application form	Requirements and language	The new version of Application Form (in Chinese) was updated in 2018, according to the "Updated software for application form" issued by NMPA on Aug 29, 2018" and started to use since Sep. 1 2018. http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0126/234085.html	form for	Yes (Form 44, in English)	There is a checklist requirement Refer to BPOM regulation No. 21 Year 2015 about Procedure of Clinical Trial Approval, annex I	Yes: Clinical trial notification form (in Japanese)	application can be made through Ezdrug web site.	Application form for CTIL and CTX can be downloaded from NPRA website. The documentation/ requirements details are provided in the Malaysian Guideline for Application of CTIL and CTX. [Malaysia Guideline for Application of CTIL and CTX §4.3] Application form must be filled in English or Bahasa Melayu. (Other details given in 4.6.2 Language)	Application form, which can be confirmed by FDA website, is attached. It is in English	Application for Clinical Trial Authorisation, Clinical Trial Notification or Clinical Trial Certificate to HSA through PRISM.	Application form is needed and it can be in English. But the format is in Chinese.	Local form (in Thai)	Yes, in Vietnamese
	A statement regarding the reason why the sponsoring of the proposed clinical trial is scientifically justified	and language	Yes (in Chinese)	Not required	Yes (in English)	Refer to BPOM regulation No. 21 Year 2015 about Procedure of Clinical Trial Approval Using Indonesian or English language	Yes (in Japanese)	Yes (in Korean)	Overall risk and benefit assessment is required in the application [Malaysia Guideline for Application of CTIL and CTX §4.4.17] Application form must be filled in English or Bahasa Melayu.	Yes, in English	No	Yes, the official letter to indicate the sponsoring of proposed clinical trial is needed.	Cover letter (have template in Thai)	No
IND/CTA application materials	Protocol	Requirements and language	Full protocol is needed for domestic product IND submission	Yes, in English	Yes (in English)	Refer to BPOM regulation No. 21 Year 2015 about Procedure of Clinical Trial Approval Using Indonesian or English language	Yes (in Japanese)	Yes (in Korean) and all data In case of Phase 1 study, The English protocol could be accepted	4.4.9 Clinical trial protocol; The final version of clinical trial protocol must be submitted. The version submitted should be the version which has been submitted to EC. Clinical trial protocol shall be in the format provided by Section 6, Malaysian Guideline for GCP and include the definition of end of the trial. For BE study, formula used with detailed stepwise calculation is required to justify the sample size needed. If two-stage design is adopted in the study, decision tree or diagram which clearly depicts the methodology must be stated in the study protocol. [Malaysia Guideline for Application of CTIL and CTX §4.4.9] Application form must be filled in English or Bahasa Melayu.		Yes, in English		See detail in guideline, can be in Thai or English	Protocol is mandatory in VNM and ENG. MOH EC members refer to ENG version to verify information
	IB	Requirements and language	Yes (in Chinese)		Yes (in English)	Yes,(in Indonesian or English) Refer to BPOM regulation No. 21 Year 2015 about Procedure of Clinical Trial Approval	Yes (in Japanese)	Yes_(in_Korean) In case of foreign language, Korean document should be attached to the original document.	4.4.16 Investigator's Brochure: For content and format of the IB, reference is made to section 7 in current version of Malaysian Guideline for GCP. Unavailability of IB is generally acceptable for most of the BE study. However, IB shall be provided for a BE study involving chemical entity which is not registered in Malaysia. Generally, toxicity studies are expected to be performed in compliance with Good Laboratory Practice (GLP).	Yes, in English	Yes, in English	Chinese or English version	See detail in guideline (for unregistered drug in Thailand)	In Vietnamese; Or in English accompanied b a summary in Vietnamese
	CRF (sample)	Requirements and language	No		Yes (in English)	Yes, (in Indonesian or English) Refer to BPOM regulation No. 21 Year 2015 about Procedure of Clinical Trial Approval	No, if the description of CRF is to be read by personal computer screen.	Yes (English acceptable) Blank CRF is not required for MFDS IND approval	Yes, in English or Bahasa Malaysia	Yes, in English	Yes, in English	Required. Chinese or English version are acceptable.	No requirement	In Vietnamese of in English

		Deteiler	China	llana Kana	India	Indonesia	lanan	l/ana	Malauria	Dhilingings	C:	Taiwan	April 9, 2019	Vioteore
Item	Contents	Detail or Example	China RDPAC/PhIRDA	Hong Kong HKAPI	OPPI	Indonesia IPMG	Japan JPMA	Korea KPBMA/KRPIA	Malaysia PhAMA	Philippines PHAP	Singapore SAPI	IRPMA	Thailand PReMA	Vietnam PG
	Informed consent		Yes (in Chinese)	Either in both English and	Yes- ENGLISH to be submitted to DCGI. ICF in local regional/vernacular languages has to be submitted to EC for approval. ICF must be in a language that is non-technical and understandable by the study subject. Some EC insist for back translation and translation certificate(s) as well.	Yes,(in Indonesian or English) Refer to BPOM regulation No. 21 Year 2015 about Procedure of Clinical Trial Approval	Yes (in Japanese)	Yes.(in Korean) In case of foreign language, Korean document should be attached to the original document.	Requirements as in 1. Malaysian Guideline for Good Clinical Practice, section 4.8 Informed Consent of Trial Subjects: 2. Malaysian Guideline for Application of CTIL and CTX, section 4.4.12 Informed consent form (Initial version only): The informed consent form (ICF) provided can be in either English or Bahasa Malaysia	Yes, in English and Filipino; IC in regional/vernacular	Yes, in English			Yes, in Vietnamese and English (both are mandatory)
IND/CTA application materials	Investigator's	Requirements and language	No	English CV of PI	Yes (in English)	Yes, (in Indonesian or English) Refer to BPOM regulation No. 21 Year 2015 about Procedure of Clinical Trial Approval	No .	Not required	It is expected that investigator/ PI will be qualified by education, approved training in GCP and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial. The GCP certificate and CV for investigator/ PI of each trial site should be provided. • The GCP course should be recognised/ approved by NCCR, Ministry of Health Malaysia. The requirement is in accordance to the current version of Malaysian Guideline for GCP. • In case of BE study, GCP certificate and CV for clinical siteinvestigator should also be provided if the investigator at the clinical site is not the PI. [Malaysia Guideline for Application of CTIL and CTX §4.4.11, Appendix C] Application form must be filled in English or Bahasa Melayu.	Yes, in English	CV of PI, in English	Required for both PI and Co-I. Chinese or English version are acceptable.	No requirement	Yes, in Vietnamese or English

		Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
tem	(:ontents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	Japan JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	Philippines	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Overall		For small molecule	1110111	3111	Refer to BPOM	O/ 191/ (TO DIVINITION IN	u uvu t	. 11/4		-Photocopy of the drug company's	I I TOWN	Application for approval for clinical trial consists of:
ļ	requirement		drug, content of IND			regulation No.						license (If the application is filed by a		a) Application form
ļ	on content		application should			21 Year 2015						hospital, please provide the hospital		b) Documents containing information about the drug
ļ			follow the			<u>about</u>						certification. If the application is		for clinical trial:
ļ			requirements in the			Procedure of						filed by a CRO, please provide the		- Drug trial documents: composition, manufacturing
ļ			"New Document Submission			Clinical Trial						CRO license and an authorization letter issued by the drug company.)		process, quality standard and drug test report (in the case of a modern drug, herbal drug or traditional
ļ			Requirements based			Approval Using						-Certificate of IRB's approval of the		drug, it is required to have a drug test report of the
ļ			on New Registration			Indonesian or						clinical trial, or a statement		state-owned drug-testing facility that complies with
ļ			Classification of			English						specifying that parallel submission		GLP or provider of drug/medicinal ingredient testing
ļ			Chemical Drugs			<u>language</u>						is in progress.		services that complies with GLP within its scope of
ļ			(No.80 of 2016)".									If available, please provide the		operation or of the manufacture that complies with
ļ			For CMC part of Phase III IND, shall refer to									marketing authorization certificate or the clinical trial authorization		GMP; in the case of a vaccine, it is required to have a quality test report of the National Institute for Control
ļ			"Guideline for									certificate issued by the competent		of Vaccine and Biologicals or Certification of analysis
ļ			Pharmaceutical Study									health authorities or IRBs in other		in the case of a batch of vaccines and biologicals);
ļ			Information of Phase									countries.		- Documents about pre-clinical trial of the drug that
ļ			III Clinical Trials of									-Clinical trial protocol		needs to be tested: reports on pharmacological
ļ			Innovative Drugs									Chinese protocol summary.		effects, toxicity, safety, proposed dose,
ļ			(Chemicals)", which was released on Mar									-English protocol summary -The protocol should be signed by		administration route and directions for use: - Documents about the clinical trial in previous
ļ			16, 2018.									the clinical trial investigator.		phases (if the trial facility applies for permission for
ļ			For large molecule									-Informed Consent Form. The		clinical trial in the next phases and the drug is not
ļ			drug, content of IND									Form should be signed by the		exempt from clinical trial in previous phases).
ļ			application need to									clinical trial investigator.		c) Legal documents about the drug for clinical trial:
ļ			follow the annex 3 of									-Case Report Form.		- A copy of the written approval for registration of the
ļ			"Drug Registration Regulation" 2007									-Adverse Drug Reaction Reporting Form		clinical trial granted by the Administration of Science Technology and Training, the Ministry of Health.
ļ			version									-The qualifications, experiences,		- A certified true copy or a copy bearing the seal of
ļ			<u>version</u>									publications and certificates of		the trial facility, produced together with the original
ļ			For Phase I and PK									training hours for completing		for comparison of the application fom for permission
ļ			IND, shall refer to									relevant courses pursuant to the		for phase 4 clinical trial submitted by the competent
ND/CTA			"NMPA announcement									"Regulations on Human Trials" of		pharmacy authority if the drug is requested to
application naterials			on adjusting the review and approval									the clinical trial investigator and researchers (signed by the clinical		undergo phase 4 clinical trial; - Package insert of the drug licensed for free sale if
iateriais			process of drug									trial investigator).		the drug is requested to undergo phase 4 clinical
ļ			clinical trial (2018									-Compensation and relevant		trial;
ļ			No.50)" annex 3,									documents concerning the possible		- A certified true copy or a copy bearing the seal of
ļ			which was released on									injuries associated with the clinical		the trial facility, produced together with the original
ļ			Jul 27, 2018. In addition, Phase I IND									trialDrug characteristics (clinical and		for comparison of the trial facility's certificate of eligibility for pharmacy business;
ļ			shall follow "Technical									non-clinical study data, including		- A confirmation of participation provided by the trial
ļ			Guideline of New									physicochemical characterization,		centers if a multicenter trial is conducted in Vietnam;
ļ			Drugs Phase I Clinical									toxicology and pharmacology,		- A certified true copy or a copy bearing the seal of
ļ			Trial Application"									pharmacokinetics, etc.) or		the trial facility, produced together with the original
ļ			issued on Jan.25,									investigator brochure.		for comparison of the written approval for
ļ			<u>2018.</u>									-Certificate of Analysis and stability test results of active ingredient and		participation in the trial granted by the People's Committee of the province or central-affiliated city if a
ļ			CTD format is									final productCMC.		field trial is conducted;
ļ			encouraged to use for									-In situations where patients have to		- A clinical trial agreement between the
ļ			IND.									complete a self-assessment rating		organization/individual that has the drug for clinical
ļ												scale, a validated rating scale in		trial and the provider of clinical trial services;
ļ												Chinese has to be submitted.		between the organization/individual that has the drug
ļ												-Product import/ export approval and an estimate of the import/ export		for clinical trial and the trial assistance organization (if any).
ļ												guantity		d) A clinical trial outline and its description:
ļ												-Draft or actual copy (if available) of		- A description of the clinical trial outline
ļ												the outer package and the printed		- A Case Report Form (CRF);
ļ												labels of the medicinal products for		dd) Principal investigator's academic résumé and
ļ												the clinical trial.		copy of the certificate of completion of GCP training
ļ														course which is issued by the Ministry of Health or GCP training institution;
ļ														e) Participant information sheet and volunteer letter
ļ														g) A record on scientific and ethical assessment
ļ														prepared by the internal Biomedical Ethics
,														Committee;
i				l l				1						h) Label of the drug

lán ma	Comtomto	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Non-clinical summary	Requirements and language	Refer to No.80 of 2016 for small molecule drug, and annex 3 of DRR 2007 for large molecule drug. For phase I, refer to "Technical Guideline of New Drugs Phase I Clinical Trial Application" issued on Jan.25, 2018.	No	Yes (in English)	Yes, (in Indonesian or English) Refer to BPOM regulation No. 24 Year 2017 about Criteria and Procedure of Drug Registration, annex VIII	No. Non-clinical information is included in the IB.	Yes.(in Korean) In case of foreign language, Korean document should be attached to the original document.	Investigator's brochure in English or Bahasa Malaysia	Yes, in English	No	No separate document is required. Referred to IB.	including in IB	Not applicable (often included in IB) If provided, Vietnamese/English
	Non-clinical report	Requirements and language	Refer to No.80 of 2016 for small molecule drug, and annex 3 of DRR 2007 for large molecule drug. For phase I, refer to "Technical Guideline of New Drugs Phase I Clinical Trial Application" issued on Jan.25, 2018.	No	Yes (in English)	Yes, (in Indonesian or English) Refer to BPOM regulation No. 24 Year 2017 about Criteria and Procedure of Drug Registration, annex VIII	No	Yes(English acceptable) In case of foreign language, Korean document should be attached to the original document.	Investigator's brochure in English or Bahasa Malaysia	Yes, in English	No	No separate document is required. Referred to IB.	including in IB	Not applicable (often included in IB) If provided, Vietnamese/ English
	Clinical summary	Requirements and language	Refer to No.80 of 2016 for small molecule drug, and annex 3 of DRR 2007 for large molecule drug For phase I, refer to "Technical Guideline of New Drugs Phase I Clinical Trial Application" issued on Jan.25, 2018.	Not required	Yes (in English)	Yes, (in Indonesian or English) Refer to BPOM regulation No. 24 Year 2017 about Criteria and Procedure of Drug Registration, annex IX	No. Clinical information is included in the IB.	Yes.(in Korean) In case of foreign language, Korean document should be attached to the original document.	No	Yes, in English	No	No separate document is required. Referred to IB.	including in IB	NA If provided, Vietnamese/ English Clinical summary is often included in Protocol and IB.
IND/CTA application materials		Requirements and language	Refer to No.80 of 2016 for small molecule drug, and annex 3 of DRR 2007 for large molecule drug For phase I, refer to "Technical Guideline of New Drugs Phase I Clinical Trial Application" issued on Jan.25, 2018.	Not required	Yes (in English)	Yes, (in Indonesian or English) Refer to BPOM regulation No. 24 Year 2017 about Criteria and Procedure of Drug Registration, annex IX	No	Yes (English acceptable) Summary data can be submitted first and full report can be requested by MFDS.	Published clinical data in English or Bahasa Malaysia	Yes, in English	No (for HSA, every 6 monthly, status report of the trial to be submitted; for IRB usually annually)	Can refer to IB	including in IB	NA. it is often included in IB
	CMC summary		Refer to No.80 of 2016 for small molecule drug, and annex 3 of DRR 2007 for large molecule drug For phase I, refer to "Technical Guideline of New Drugs Phase I Clinical Trial Application" issued on Jan.25, 2018. In addition, for small molecule drug which requires Phase III clinical trials' permission, also need follow "Guideline for Pharmaceutical Study Information of Phase III Clinical Trials of Innovative Drugs (Chemicals)", which was released on Mar 16, 2018.	Not required	Yes (in English)	Yes, (in Indonesian or English) Refer to BPOM regulation No. 21 Year 2015 about Procedure of Clinical Trial Approval	No	Yes.(in Korean) In case of foreign language, Korean document should be attached to the original document.	Yes	Yes, in English	No	CMC data should be provided	See detail in guideline (for NCE)	Yes (IMPD, CoA, SmPC, label) English/Vietnam
	CMC report	and language	Refer to No.80 of 2016 for small molecule drug, and	Not required	Yes (in English)	Yes, (in Indonesian or English) Refer to BPOM regulation No. 21 Year 2015 about Procedure of Clinical Trial Approval	No	Yes (English acceptable)	Yes	Yes, in English	No		See detail in guideline (for NCE)	Same as CMC summary

com Com	ntents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
em Con	nienis	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
the	tificate of estigational	Necessary or Unnecessary	For IND of IMCT which import drug isn't marketed abroad, GMP certificate is not required, GMP statement is acceptable. For CTA of 5.1 category of import drug, CPP and GMP statement is required. For IND of China standalone study, GMP certificate is required		Yes	Necessary	No	Necessary If GMP certificate is not available, QP declaration letter can be used instead of GMP certificate. In case of biological product manufactured in facilities where GMP certification has not acquired, GMP inspection for Investigational Product facilities will be performed by MFDS inspectors.	Yes, necessary	Yes, in English	No (HSA application, to provide GMP certificate	GMP certificate of the investigational drug is NOT mandatory.		Necessary
inve	estigational a	Requirements and language		required, but a sample certificate of the	Samples of reference standards and finished product (equivalent of 50 clinical doses or more, if requested by the Authority), with testing Protocol/s, full impurity profile and release specifications. DCGI normally asks the applicant to submit the samples of the drug product along with reference standard to the government laboratory (Central Drug Testing Laboratory or Indian Pharmacopoeia commission Laboratory). The Applicant needs to submit the samples in the quantity sufficient for three fold analysis	Product Information of investigational drug, CoA of investigational drug, Summary Batch protocol (Three consecutive batch) only for Vaccine, Lot release only special for vaccine. (Annex 2)		Not required	No, COA only	Yes, in English	No	Not required.	No requirement	No. Minimal required label mockup. Dossie can be submitted with pictures.

Data on	0000 110111 Eu				s, Manufacturing, and Post appro							•	April 9, 2019	
Item	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
цен	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	NDA_	Requirement	Per notice of the National	The local		Multi- National	Only the	To strengthen the safety	The Product	Under Republic Act No.	MAH holder		The local subsidiary can be	The local
	<u>system</u>	for MAH,	People's Congress on Nov.5,	subsidiary		company and	marketing	management of imported	Registration Holder	3720, as amended, any	must be a		the MAH and a foreign	representative office
		applicant for	2018, MAH pilot program will	can be the		domestic	authorization	drugs, overseas manufacturing	(PRH) must be a locally	establishment that	Company		company cannot be the MAH.	can be the MAH.
		registration,	be extended for additional 1	MAH, while		pharmaceutical	applicant	site registry will be	incorporated company,	intends to import,	which is based		(Drug Act, B.E. 2510 Section	Pharmaceutical
		for import	year that will be finished on	foreign		company having	(MAA) / holder	implemented and local	corporate or legal entity,	distribute, sell or offer	and registered		<u>14)</u>	manufacturing
		drugs	Nov. 5, 2019.	company		manufacturing	(MAH) of	inspections will be carried out.	with permanent address	for sale any imported	in Singapore.			business license or
				cannot be		license can	pharmaceutical	The results of which will lead	and registered with	drug product must first				<u>pharmaceutical</u>
			Revised Drug Administration	the MAH.		<u>register</u>	products may	to the suspension, etc. of	Companies Commission	secure a License to				marketing business
			Law (draft) was issued for			Imported drug	submit an	import of the drugs concerned	of Malaysia (with the	Operate (LTO)as Drug				license in the count
			public comments on Nov.1,			that will be	NDA.	(will be enforced on Dec., 12,	scope of business	Importer. The				of origin are require
			2018. "Where a MAH is an			registered as		2019 and the transitional	related to the health/	requirements for				
			overseas company,			NDA in		measures will be in place for	<u>pharmaceutical</u>	securing an LTO is				(Awaiting new
			representative agency shall			Indonesia is		one year).	product).	provided under				Registration Circula
			be established or a legal			prioritized for				Administrative Order				to be issued in 2019
			body of enterprise in China			national health			[DRGD §3.1]	No. 2016-0003.				
			shall be designated to act as			program, new								
			the agent thereof to fulfill the			active substance				After securing an LTO,				
			obligations of a MAH and			and drug which				the establishment must				
			assume the joint			can't be				register the product and				
PΑ			responsibilities of a MAH			produced locally				secure a Certificate of				
			together."							Product Registration.				
		CTD or ACTD		Not	ICH-CTD is acceptable.	ACTD format and		For new drugs and drugs	Registration		ACTD or ICH-	All new drug	Effective from 1 Jan 2016 (with	
		or Others?	acceptance of NDA	specified.	However, it is not indicated in	CTD format is		requiring data submission and	applications are made	NDAs following the	CTD	applications		format, or CTD for
	format		application of chemical drug	CTD can be	document issued by HA.	acceptable.		drugs requiring	as web-based online	ASEAN CTD format,		including		NCE
			category 1, 5.1 and	accepted.	Currently applications need to			pharmaceutical equivalence	submissions via the	with flexibilities on the		generic		For NCE: ACTD or
			therapeutic biological		be submitted through online			testing (except for orphan	QUEST system at	ICH CTD format as		application	use have to be in eCTD format.	ICH-CTD is accepted
			products category 1 and		SUGAM portal and CTD			drugs, high pressure gas for	http://npra.moh.gov.my/.	provided under		should be		For the rest: only
			preventive biological		sections can be uploaded as			medical use,	The general	Administrative Order		submitted in		ACTD is accepted.
			products category 1" was		per the checklist.			radiopharmaceuticals, export-	requirements are based	No. 2013-0021.		ICH CTD	eCTD or hard copy and either	
			released by CDE on Jan 26,					only pharmaceuticals, and	on the ACTD/ACTR or			format after 1-	CTD or ACTD format.	(Awaiting new
			2018. The application of the					other products that are not	ICH guidelines, and the			July-2014.		Registration Circula
			above category shall adopt					directly applied to humans)	format follow the					to be issued in 2019
			ICH M4 guideline from Feb 1,					among prescription drugs,	sequence as in the					
			<u>2018.</u>					shall be prepared in CTD	online product					
								format. For items beyond items	registration application					
			For eCTD system, CDE					stated above, the CTD format	forms (in QUEST					
			completed the supplier					may be used, if the drug	system).					
			bidding of eCTD system in					manufacturer so chooses.						
			Jul.2018.				1		1					1

Contant	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
Category	of ex. NCE,	According to the Q&A	Two	New Drug:	New Registration	For New	<chemical></chemical>	Drug Registration	Under Administrative	NDA-1 for the	New Drug I:	1) Chemical drugs	1. New drug: dru
NDA	Generic,	of registration	categories:	1) New Chemical Entity	consist of :	Drugs: New	(1) New Drug	Guidance Document	Order No. 67 s. 1989,	first strength	(1) New	1.1) New Drugs (NCE, NI,	containing nev
	Supplemental,	categories reform of	1. New	(NCE),	a. Category 1:	Drug	1) New chemical structure (NCE)	(DRGD) Section A, 1.2	new drug refers to "a	NCE and	chemical entity	NCO, ND, NR, NDOS, NS)	pharmaceutic
	'' '	small molecule drugs	Chemical	2) Modified or new	New Drug and	Application	2) Combination drug including NCE	Categories of Product:	new chemical [entity] or	biological entity.	(2) New	1.2) New Generic (NG)	substances,
		issued in Sep.2018, for	Entity (NCE);	claims namely, new	Biological Product	(NDA) and	3) The radiopharmaceuticals that fall under	1) New Drug Products	structural modification	NDA-2 for new	therapeutic	1.3) Generic (G)	medicinal
		new indication of	2. Generic	indications, dosage,	registration	supplemental	1) and 2)	a) New NCE	of a tried and tested or	combination,	area	2) Biological Products	materials, wh
		imported drugs	(i.e. drug	dosage form (including	including	New Drug	4) OTC drugs with sufficient experiential use	(single/combination	established drug	new dosage	(3) New	, 0	for the first ti
		marketed abroad, the	substance	sustained release	Biosimilar	Application	in Korea and overseas.	products with an	proposed to be used for	form, new route	combination	*NCE = New Chemical Entity,	are used for
		registration category is	already	dosage form) and route	Product.	(sNDA),		active substance	a specific therapeutic	of	(4) New	NI = New Indication,	drug
		5.1 instead of	registered at	of administration	b. Category 2:	Generic drug	(2) Data requiring drug (Drug for supplementary	never registered by	indication, which has	administration	administration	NCO = New Combination,	manufacture
		supplementary	Department	3) Fixed Dose	branded generic	application.	data submission)	DCA)	undergone adequate	or new	route	ND = New Delivery system,	Vietnam; dru
		application.	of Health	Combination (FDC)	drug / generic			b) Hybrid NCE	clinical pharmacology	indication of	New Drug 2	NR = New Route of	involving a n
			(DOH))	(See 122E of the Drugs	product.		1) Drug with new salt, isomer or ester, etc.	(single/combination	Phase I, II and III studies	registered	(1) New dosage	administration,	combination
		The category 5.2 drug	, ,,	and Cosmetics	c. Category 3:			products with	but which needs further	chemical	form	NDOS = New Dosage form of	pharmaceutic
		can file BE document		Rule, 1945)	Registration of		2) Drug with a new indication	registered active	Phase IV Clinical	entities.	(2) New usage	Approved New Drug,	substances t
		and then conduct BE		·	other dosage		3) New dosage drug	moieties)	Pharmacology studies	NDA-3 for	dose	NS = New Strength of	have been
		study, the import		Note: all vaccines and	form.		- Increase/Decrease amount of API	2) Biologics	before it can be given	subsequent	(3) New unit	Approved New Drug	marketed or
		market application can		Recombinant DNA (r-			- New combination drug	3) Generics	regular registration."	strengths of a	dose		medicinal
		be submitted after the		DNA) derived drugs shall			4) Drug with a new administration route	4) Health Supplements		new drug		Change category of biological	materials that
		BE study is completed.		be new drugs unless			5) Drug with a new dosage and administration	5) Natural Products	<u>Following</u>	product.		to be:	have been
				certified otherwise by the			6) Enzyme, yeast, microorganism derivated		Administrative Order	GDA-1 for the		1. New biologic or stand alone	already used
				Licensing Authority.			drug with new origins		No. 2013-0021, new	first strength of		2. Biosimilar	drug
				A 'New Drugs'			7) Drug with a new formulation(same route of		chemical entities are	a generic		3. Vaccine	manufacture
				continues to be			administration)		described as those not	chemical		4. Blood Product	Vietnam.
				considered a new drug					previously authorized	product.			2. Extension Vi
				for a period of 4 years			<biologics></biologics>		for marketing for any	GDA-2 for			3. Variation,
				from the date of first			(1) Drug containing new molecular entities		pharmaceutical use in	subsequent			supplementa
				approval in India.			1) DNA recombinant drug and Cell culture drug		the country.	strengths of the			4. Generic
							2) Biologics			generic			5. Biosimilar
							- Vaccine, antitoxins		In addition to the	chemical			6. Vaccines
							- Blood products		abovementioned	product.			
							- Biologics other than above (therapeutic		definition, drugs are				Acc.to Law No
							antigens, botulinum products, etc).		considered new if:				105/2016/QH13 au
							(2) Data requiring drug(Drug for supplementary		 With a new 				Decree 54/2017 a
							data submission)		<u>indication</u>				Decree 155/2018
							Biologics : strains and manufacturing		With a new mode				
							methods are different from authorized biologics		of administration				
							2) Recombinant DNA products: hosts, vectors,		 in a new dosage 				
							or methods to obtain DNA is different from		<u>form</u>				
							authorized biologics		 a new fixed-dose 				
							3) Cell culture derived products: same cell line,		formulation				
							but different cell culture or purification methods		 new dosage 				
							from authorized biologics		 follow-on 				
							4) Cell culture derived product: cell line is		biologicals				
							different from authorized biologics						
							5) When final bulk is the same, but the site for		Abovementioned				
							manufacture is different		policies are attached.				
							6) New dosage forms with the same route of						
1							administration						
							7) Biosimilar product(recombinant DNA)						
							8) Total plasma and component preparations						
1						1	9) Others not separately classified	1					

			the areas of ind/C											April 9, 2019
Item	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
пеш	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Requirem	Timing of	CFDA issued	To be	CPP or Free	Copy CPP is	Not required	Imported new drugs: CPP	Category 1 & 2:	Following the	Submission of	CPP(s) are required	CPP is required at	
	ent of	submission.	"Decision on	submitted at	sale certificate	submitted during		submission is mandatory	CPP required at time	ASEAN CTD	CPP is not	before drug license	the timing of	- 1 CPP certifying drug is licensed and marketed in
	CPP	ex. at NDA,	adjusting import	the time of	(FSC) issued	pre-registration.		(Issuance date of CPP	of application;	format,	compulsory_	collection.	submission.	manufacturing country and 1 CPP from SRA country
		before	drug registration	application	by country of	The original CPP		should be less than 2 years	Category 3: CPP	<u>imported</u>	as a form of	2 CPPs from 10	1 CPP from	certifying drug is licensed there (if manufacturing
		approval	administration"	No. of CPP	origin is	should be		based on the submission	required at time of	<u>pharmaceutica</u>	proof of	advanced countries	manufacturing	country is not the same as reference country); OR
		Number of	on Oct.10,	required:	required at	present at the		date)	application but not	I products are	approval.	are required for	country (with	1 CPP certifying drug is licensed and marketed in
		required	2017.(CFDA[201	NCE: 2 ICH	NDA. The CPP	submission of			required for locally	required to	The proof of	NCE/BLA approval if	marketed status).	manufacturing country (if manufacturing country
		CPP.	7]No.35)	countries	and FSC	NDA. CPP is only		Others except imported new	produced generics;	submit CPPs	<u>approval</u>	no clinical studies in	The product detail	belongs to list of SRA country); OR
		Source	For new Cat. 1	(including	should be	required for		drugs <u>.</u>	CPP from the	as part of the	must come	Taiwan.	has to be	1 CPP certifying drug is licensed and marketed in SRA
		country.	and 2 import	source	notarized and	imported product.		For pharmaceuticals	competent authority in	application	in the form	At the time of filing,	supplemented to	country if drug is not marketed in manufacturing
		ex.	chemical drug	country)	apostilled or	The product with		except new drugs that are	the country of origin;	dossier before	of an official	NCE/BLA can be	the CPP i.e.	country
		Manufacturin	and innovative therapeutic	Generic: 1	legalized.	one CPP will be evaluated within		manufactured at sites that were not assessed as	or GMP Certification/	getting 1	approval	submitted without CPP. When	manufacturing	New imported vessions
		g/exporting	biological product	(source		300 working		qualified for the KGMP by	Manufacturing License	approval. 1 CPP is	letter or equivalent		sites for all steps to be supplied for	New imported vaccines: 1 CPP certifying vaccines is licensed and marketed, in
		country, Marketing	(not marketed in	country only)		days.		the Minister of the MFDS,	for the manufacturer from the relevant	required to be	document	approaching approval time, if Taiwan	Thailand i.e. DP	manufacturing country, and 1 CPP from reference
		country	china and			uays.		certificate of manufacture	competent authority,	submitted	(e.g. CPP)	participates two global	manufacturer,	country certifying vaccine is licensed there (when
		(FSC)	overseas), CPP			The product with		that describes the name	together with CPP	from the	issued by	clinical trials (Ph1+Ph3	primary and	manufacturing country is not reference country); OR
		(1 30)	is not requested			three CPP + two		and location of	from the country of the	source or any	the National	or Ph2+ Ph3) with	secondary	- If the vaccine is not marketed in the manufacturing
			in the whole			Assessment		manufacturer, etc. and	product owner; or CPP	reference	Medicine	designate numbers of	packager and	country, 1 CPP issued by one of the reference country
			process of NDA.			Report from		which those that prove	from country of	country.	Regulatory	Taiwan subjects	batch releaser.	certifying that the vaccine is licensed and marketed; OR
			For new Cat.5.1			Other Health		they are appropriately	release, if CPP from		Authority	enrolled, (Clinical	The full	- Where the manufacturing country is a European country
			CPP should be			Authority (one		manufactured in the	the country of the		which	development in	composition is	and the CPP is issued by EMA, 1 CPP reflecting that the
			submitted at the			CPP from		county of manufacturing	product owner is not		certifies the	Taiwan in earlier) then	also needed to be	vaccine is licensed and marketed in Europe shall suffice
			submission of			manufacturing		of the relevant items.	available)		registration	CPP can be waived.	presented on the	(no additional CPP from any other country required).
			CTA and NDA.			country, two		Drugs listed in the			status of the	NCE/BLA can be	CPP.	-
NDA			Both CPP			CPPs from EU,		compendiums of the US,			product (not	approved with one		Reference regulatory authorities:
			granted by			US, AUS, UK,		Japan, UK, Germany,			provincial/	CPP in one of 10		European medicines agency (EMA), US, Japan, France,
			manufacturing			Japan) will be		France, Italia, Swiss and			territory/ or	advanced countries		Germany, Sweden, the UK, Switzerland, Australia, Canada,
			country or			evaluated within		Canada: CPP can be			<u>state</u>	but also need one		Belgium, Austria, Ireland, Denmark and the Netherland.
			marketing			120 working		replaced by specific			agencies).	clinical trial in Taiwan		The SRA – Stringent Regulatory Authorities are
			country are			days.		documents both signed by a			CPPs that	(Ph1 or Ph2 or Ph3)		pharmaceutical regulatory authorities which are classified by
			acceptable.			With three CPP		person in charge of drug			indicate that	with designate number		World Health Organization (WHO) as belonging to the SRA
						as long as having		manufacturer and			the product	of Taiwan subjects		list, comprising:
						similar indication		authenticated by competent			is not	enrolled into the study.		a) a member of the ICH before 23 October 2015, comprising:
						it can proposed		authority.			licensed in	(Note: the Ph2 or Ph3		US Food and Drug Administration (FDA), pharmaceutical
						to follow Reliance System. (No		Timing : Before approval Number : One original			the exporting	studies must be multinational).		regulatory authorities of member countries of European Commission (EC), Japan Pharmaceuticals and Medical
						need expert		document or legalized			country (including	1 EMA CPP accounts		Devices Agency ((PMDA)
						KOMNAS for		(apostilled) copy			the scenario	for approvals in 5		b) an observer member of ICH before 23 Oct 2015,
						discuss Clinical		Source: Manufacturing			where the	advanced countries.		comprising pharmaceutical regulatory authorities of
						Study).		country/Marketing country			product is	Product has to be		European Free Trade Association (EFTA) and Swiss
						Sakigake		(For the manufacturing			licensed	launched in source		regulatory authority (Swissmedic), and Canada Health
						Japan		country, the GMP certificate			"solely for	country or 10		Ministry (Health Canada).
						Japan		can replace the CPP.)			export only")	advanced countries.		c) a regulatory authority associated with an ICH member
								.,			are not			through a legally-binding, mutual recognition agreement
											acceptable			before 23 Oct 2015, comprising Australia, Iceland,
											proof of			Liechtenstein and Norway.
											approval.			
														(draft provision, awaiting new Registration Circular to be
														<u>issued in 2019)</u>

Approval can be obtained by utilizing foreign clinical final clinical this distribution of the examption of clinical trials if applications with sutilibre and MPA and in CP subdiving conducting the studies. Based on QA in CDE website. Based on QA in CDE website. With out applications and on CP subdiving conducted in this data is acceptable. The data of global clinical trial data is acceptable. The data is acceptable as compared to the required control in this is at the utilities. Based on QA in CDE website. Conflicted frail data without applying and trials shall be even increased. It is applied to all kinds of drug applications with available oververs and lange to the regulations. The conducted is acceptable and the proposal of the proposa	Itom	Contonto	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Single (Mode) Well and Comment (Mode) Well a	Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
August a control of the properties of the proper		Approval												<u>Yes</u>	Global clinical trial
No. of the content								from							data/report in line with
with the control of t									(See figures at Annex 3)						ICH, Vietnam MOH or
Activated Value											accepted.	acceptable			other organizations
No.							guideline.						preparations.		recognized by Vietnam.
Min. M. We are designed control for the control of							Local regulators trials is								
cool de sudmitted de recipio (by production of the control of the		triai data.			required.					reference countries.					issuance of the above-
descretion for the sum of the state of the s										Local regulatory trials					mentioned regulations,
without amplified for the semplified of initial facts in															guidelines on drug
assemble of different prints. If a concern the process of the concern the conc			population						urug.	aro nocroquirou.					development research,
applicant found that there is now, where dishood on the canadia. We coil of initial through the canadian in th															clinical data from such
studies. Bened on Collection (Collection) and Collection (global clinical							trials shall be
Beard on GAA or Cite Sevelate. Will from an intraced aboved co. Assistant No. 4 decology or continue. Will from a manufacture of the continue. Acceptance of Chremes Drug. Choiced Trial Date No. 20 of. 20'III' was released by Will Acc. And SULUE. Replaced of the continue of the co															acceptable for dossier
Here from marketed abmost almost con- treits to lamp and those 20 at 20															evaluation.
order to lamp 2 of the 22 and 2010 to lamb 2 of the 22 and 2010 to lamb 2 of the 2010 to															
submit NSA detecting fire on white. difference. difference. difference. contention of the content of the contention of t															
Social clinical. 2. **Technical Colidations for Control Coligination for Control Coligination for Control Coligination for Coligination for Control Coligination for Coliginati															issuance of the above-
Trachelia Quidelines for Acceptance of Doctorate Dista. 2. Trachelia Quidelines for Acceptance of Doctorate Dista. Buggless to all kinds of doug. Spotiation with seathable control of Doctorate Dista. Buggless to all kinds of sour within. Chris Mark Dista Care. 3. Review and Approval. Procedure to Nave Dispara. NEC on Care. Doctorate Dista. Buggless to Nave Dispara. NEC on Care. Doctorate Dista. Buggless to Nave Dispara. Dispara for the proceeding of Dista. Buggless of the prevention or breatment of actions life. Bug															
2. "Technical Quicklines for Accordance of Corneas Brunch Chical Tries Date In No. 2014. Accordance of Corneas Brunch Chical Tries Date In No. 2014. In No. 2014. Rapplies to all studies of thrug applies to all studies of strug. Splications with a residuely. Splication with a residuely. No. 2. "Environment Approval. Decedering the Hear Dress with Unread Chical Medical and All Studies Approval. Procedering the Hear Dress with Unread Chical Medical Chical Splication of the Splication of th				difference.											regulations/guidelines
Acceptance of Possess Plays Climat Tool Date Note 2 od Cliffs. ross resident by NRPA on Baselose to all kines of drags applications with available, processes clinical trail data within China, has life data. 3. Review and Approval. Procedure for the Drags with. Urgest Cliffsel Note and all Roy Co. Co. St. 2018. It is applicable for new drugs approved for marketing in the St.				2. "Technical Guidelines for											on drug development
Cilinate Tivo Des No No 2 of Care 2010. "See steleased by NOPA on Aut. 10, 2015 In Section 11, 2015 In Sec															research, clinical data
2016* was released by WIPA on Juli 12, 2018. It assolites to a killustic of drices systems and the property of															from such trials shall be
It applies to all kinds of drug applications with available coverases clinical froid data within. Chine, the SE data. 3. "Berieve and Approval. Procedure for New Days with. Unrest Clinical Needs and Marked Abrorad (Nr. 70 et 21515") was lassed by NNPA and Micro Oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner of Control of Control oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct of Control oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct 24,00,015. It is applicable for one drugs. Beginner oct 24,00,015. It is applicable for oct 24,00,015. It is applicabl															acceptable for
applications with available overage clinical trial data within Chims, the BE data. 3. "Receiver and Announal. Procedure for New Propa with Urgent Clinical Netwest and Marketed Announal. Procedure for New Propa with Urgent Clinical Netwest and Marketed Announal. Marketed Announa															evaluation.
exercises circlest that details within. Chan, like BE Edia. 3. "Review and Approval Procedual to New Drops with What the Change within which was a second within the Change approved for marketing in the U.S. EU or appear in the past ten past within the Change within the Change approved for marketing in the U.S. EU or appear in the past ten past within the Change within the Cha															
China. Is the SE data. 3. "Review and Apparoval Procedure for New Drugs with Litron Clinical Needs and Litron Litron Clinical															(draft provision,
NDA 3. "Review and Approval Procedure for New Drugs with Ungent Clinical Needs and Marketed Abroad (No.73 of . 20(6): was issued by NMPA and . Wife on Ocate. 2015. Baproved for method rises. Baproved for method rises and rises are seen as a final rise of rises diseases. Baproved for method rises. Baproved for method rises. Baproved for method rises. Baproved for method rises are seen as a final rise and rises are seen as a final rise are seen as a final rise and rises are seen as a final rise are seen as a final rise and rises are seen as a final rise are seen as a final rise are seen as a final rises are seen as a final rise															
NDA Comment				China, like BE data.											Registration Circular to
Procedure for New Drage with Ungert Clinical Needs and Marketed Abroard Rb 27 of 20181' was Issued by NMPA and NHC on Oct 30, 2018. R. spolicable for now drups aground for marketing in him Deep but one of the systems				3 "Peview and Approval											De ISSueu III 2019)
Wrent Clinical Needs and Marketed Abrade (Na 75 of 2015)* was issued by NIRPA and NHC on Oct.35, 2018. It is applicable for new drugs. approved for marketing in the U.S. EU or Japan in the past ten, years but not approved in Chins. including. Ariuga for the revention or treatment of rare. Jonus for the prevention or treatment of season or treatment of season. Jonus for the prevention or treatment of season. Jonus for the prevention or treatment of season. Proventive measures. -Drugs for the prevention or treatment of seasons. Provag for the prevention or treatment of seasons. Provag for the prevention or treatment of seasons. Review time of rare disease drug is 3 months, and the review time. of other drugs in the last is 6 months. A. "Notice of the stall is of new drugs in the stall is of new drugs in the stall is 1 of new drugs in the stall confers. A. "Notice of the stall is of new drugs is season of the stall is of new drugs in the stall accelerated is to mile NDABLA directly, and COE will.															
Marteded Abroad (No.79 of 2018) 20187 was alsayed by MMPA and. NHC on Oct 30, 2018. It is applicable for new drugs. approved for marketing in the US. EU or Japan in the past ten. years but not approved in China. including: - Drugs for the treatment of rare. diseases Drugs for the prevention or. Ireatment of serious life- threatming diseases without. effective threatment or or. greweiths massures Drugs for the prevention or. Ireatment of serious life- threatming diseases without. or o	NDA														
2018' was issued by NINPA and NINC on CH3, 2018. It is applicable for new drugs. approved for marketing in the. U.S. E.U. or Japon in the past ten. years but not approved in Chins. including: -Drugs for the treatment of rare. diseasesDrugs for the prevention or treatment of serious lifethreatment of															
It is applicable for new drugs, approved for arreteling in the US, EU or Japan in the past ten version of the prevention of the restment of rare diseases. -Drugs for the prevention or treatment of serious life threatening diseases without, effective therapeutic or preventive measuresDrugs for the prevention or treatment of serious life threatening diseases, without, effective therapeutic or preventive measuresDrugs for the prevention or treatment of serious life threatening diseases, with obvious clinical advantages. Review time of rare disease drug is amonths, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the still ist of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov 1, 2018. The drug in the list accelerated list can fills. NOABLA directly, and CDE will															
approved for marketing in the US. EU or Japan in the past ten years but not approved in China. Including: -Drugs for the treatment of rare diseasesDrugs for the prevention or treatment of serious life- threatening diseases without effective therapeutic or zersemize measuresDrugs for the prevention or treatment of serious life- threatening diseases, with -Drugs for the prevention or treatment of serious life- threatening diseases, with -Drugs for the grewarding effective the control of the c				NHC on Oct.30, 2018.											
U.S. EU or Japan in the past ten years but not approved in China, including: Drugs for the treatment of rare diseases. Drugs for the prevention or treatment of serious life. The threatming diseases without effective therapeutic or preventive measures. Drugs for the prevention or treatment of serious life. The threatming diseases without effective the repeated or preventive measures. Drugs for the prevention or treatment of serious life. The threatment of serious life. The drug is amontis, and the review time of other drugs in the list is 6 montis. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgant clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file. NOV 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1,															
years but not approved in China. including: -Drugs for the treatment of rare diseasesDrugs for the prevention or treatment of serious life- threatening diseases without effective therapeutic or preventive measuresDrugs for the prevention or treatment of serious life- threatening diseases, with obvious clinical advantages Review time of rare disease drug is 3months, and the review time. of other drugs in the list is 6. months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file. NASHLA directly, and COS will.															
including: -Druss for the treatment of rare diseasesDruss for the prevention or freshment of serious life. threatening diseases without. effective therapeutic or preventive measuresDruss for the prevention or treatment of serious life. threatening diseases, with obvious clinical advantages Review time of rare disease drug is 3 months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drug with under the drug with under the drug with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file. ND/BIA Addrestly, and CDE will															
-Drugs for the treatment of rare diseases -Drugs for the prevention or treatment of serious life: threatening diseases without, effective therapeutic or preventive measures -Drugs for the prevention or, treatment of serious life: threatening diseases, with obvious clinical advantages Review time of rare disease drug is bmonths, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the list is collected list can file. NDASIAL directly, and CDE will.															
diseases - Drugs for the prevention or restment of serious life threatening diseases without effective therapeutic or preventive measures - Drugs for the prevention or treatment of serious life- threatening diseases, with obvious clinical advantages Review time of rare disease drug, is 3months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file, NOVBLA directly, and CDE will.															
JOugs for the prevention or treatment of serious life- threatening diseases without effective therapeutic or preventive measures Jougs for the prevention or treatment of serious life- threatening diseases, with obvious clinical advantages Review time of area diseases drug is 3months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file. NDARIA CDE will															
treatment of serious life threatening diseases without effective therapeuilc or preventive measures -D-rugs for the prevention or treatment of serious life threatening diseases, with obvious clinical advantages Review time of rare disease drug is 3months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug, in the 1st accelerated list can file, NDA/BLA directly, and OCE will															
threatening diseases without effective therapeutic or preventive measures -Drugs for the prevention or treatment of serious life- threatening diseases, with obvious clinical advantages Review time of rare disease drug is 3 months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abnord" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDABLA directly, and CDE will															
effective therapeutic or preventive measures -Drugs for the prevention or treatment of serious life-threatening diseases, with obvious clinical advantages Review time of rare disease drug is 3months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will list.															
-Drugs for the prevention or treatment of serious life-threatening diseases, with obvious clinical advantages Review time of rare disease drug is 3months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will															
treatment of serious life- threatening diseases, with obvious clinical advantages Review time of rare disease drug is 3months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDARBLA directly, and CDE will															
threatening diseases, with obvious clinical advantages Review time of rare disease drug is 3 months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will															
Review time of rare disease drug is 3months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BIA directly, and CDE will															
Review time of rare disease drug is 3months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will															
is 3months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will				obvious ciinicai advantages											
is 3months, and the review time of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will				Review time of rare disease drug											
of other drugs in the list is 6 months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will															
Months. 4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will															
4. "Notice of the 1st list of new drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will															
drugs with urgent clinical needs and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will															
and marketed abroad" was issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will															
issued on Nov. 1, 2018. The drug in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will															
in the 1st accelerated list can file NDA/BLA directly, and CDE will															
NDA/BLA directly, and CDE will															
I I I ESIADIISII UIE SDECIAI DALIIWAV LO I I I I I I I I I I I I I I I I I I															
accelerate the review.															
accelerate the review.		1	<u> </u>	accelerate the review.	1	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	1	L	1	1	<u> </u>	

Item	Contents	Detail or Example	China RDPAC/PhIRDA	Hong Kong HKAPI	India OPPI	Indonesia IPMG	Japan JPMA	Korea KPBMA/KRPIA	Malaysia PhAMA	Philippines PHAP	Singapore SAPI	Taiwan IRPMA	Thailand PReMA	Vietnam PG
	Application	Fees	Registration	Application	Vide GSR1193(E) dated December	Application fee :	The application	Application fee was increased on 30th,	Fees are	New drug application is	Registering a product –	NDA:	Effective 4	NDA: 250
	fees	necessary	fee for	fee: HKD	12, 2018, the fee structure has	Pre-Registration : 1 Million	fee was revised	November, 2016(Based on mail	required and	PhP40,000.00 plus Php 500.00	NDA & GDA (correct as on	Application	Aug, 2017,	USD
		for	category 1 and	1100	been revised. Current application	IDR (MIDR)	on Apr. 1, 2017.	application. For electronic application,	details are	for brand name clearance	1 Jan 2019)	fees ("Fee-	new fee is	
		applying	2:	License fee:	fees is as below	Registration fee for :	Application fees	10% discount)	given in the		a) Screening (Payable	Charging	applied to all	(awaiting
		for	NDA: 432,000	HKD 1370	Application fees.	Category 1 : new product &	for drugs	<stm +="" gmp<="" review="" s&e="" td=""><td>DRGD</td><td></td><td>upon submission)</td><td>Standards for</td><td>types of</td><td><u>new</u></td></stm>	DRGD		upon submission)	Standards for	types of	<u>new</u>
		approval	RMB (local	Renewal fee	NDA: INR <u>250,000</u> (include MAA	Biological Product : 30	containing new	review>	Appendix 1:		(i)Abridged/Verification	the	applications.	<u>regulation</u>
		as for NME	drug)	(every 5	fee)	MIDR, new indication : 20	active	(1) New drugs (including biologics):	Fees. These		Dossier (NDA & GDA)	Registration		<u>S</u>
		drug with full data	593,900RMB (import drug)	years): HKD 575	Import License: INR <u>10,000</u> and at the rate of INR 1000/- for additional	MIDR	ingredients (in case of non-	KRW 6,828,150 (2) Orphan drugs : KRW 3,755,850(Fee	are according to		\$550 (ii) Full Dossier (NDA)*	of Western Medicines		regarding fee)
		(Category	(import drug)	373	drug.	Category 2: Branded generic	orphan drug)	can be discounted to KRW 1,877,920	product		\$2,750	and Medical		<u>166)</u>
		(1))	Registration		Registration Certificate (for import	product 7.5 MIDR, copy	are:	when clinical study report is attached	categories,		b) Evaluation (Payable	Devices")		
		('))	fee for		drug): 10,000 USD for one	product with BA/BE data:	To Government:	after conducting clinical trial according	number of		upon acceptance)	TFDA is		
			category 5:		manufacturing site or its equivalent	12.5 MIDR, generic product	533,800 yen	to the Pharmaceutical Affairs Act)	active		(i) NDA Abridged Dossier	planning to		
			NDA:		in Indian currency and 5,000 USD	1 IDR	To PMDA:	(3) Others: KRW 2,218,650	ingredients,		(Chemical Drugs &	raise		
			502,000RMB		for one drug or its equivalent in		for review:	* There can be discount when review is	types of		Biologics)	registration		
			(import drug)		Indian currency. An additional fee at	Category 3 : other product:	28,545,700 yen	excluded	applications		-NDA-1 & NDA-2 \$11,000	fee in 2019.		
					the rate of one thousand US dollars	7.5 MIDR	for paper-based	Cf. Generics(BE, CMC, GMP review	etc.		- NDA-3 \$5,500			
			Authorities		for each additional drug. Duplicate Registration certificate:		compliance inspection:	included): KRW 1,707,300 For GMP/GCP inspection(around			(ii) NDA Verification			
			comment: Application fee		1,800 USD shall be paid for a		8,096,400 yen	7,500,000KRW/person			Dossier (Chemical Drugs & Biologics) - NDA-1 & NDA-			
			gap between		duplicate copy of the Registration		for GCP	(overseas)) : This one is the travel			2 \$16,500			
			the import drug		Certificate, if the original is defaced,		inspection:	expense for inspectors, so if GMP			- NDA-3 \$5,500			
			and local drag		damaged or lost.		domestic	inspection would be waived, no more			(iii) NDA Full Dossier*			
			are due to the		Inspection Fee: The applicant shall		3,361,200 yen,	fee is needed.			\$82,500			
			difference in		be liable for the payment of a fee of		and overseas				(iv) GDA Abridged Dossier			
			the inspection		twenty five thousand US dollars for		3,717,600 yen	GMP inspection fee will be decided			- GDA-1 \$3,850			
			cost.		expenditure as may be required for		+travel	based on location, period, and number			- GDA-2 \$2,200			
					inspection or visit of the manufacturing premises or drugs, by		expenses for GMP	of inspectors.			(v) GDA Verification Dossier			
					the licensing authority		inspection:	In regards to drug approval			- GDA-1 \$10,000			
					Test License: The fee of import		domestic	application fees, the MFDS received			- GDA-2 \$5,000			
					licenses for test and analysis of a		875,000 yen,	comments from the industry until			(vi) GDA Verification			
					drug has been kept INR 5,000 for a		and overseas	Dec., 26, 2018 and it is looking into			Dossier (CECA Scheme)			
NDA					single drug and at the rate of INR		1,104,200 yen +	raising the application fees.			- GDA-1 \$10,000			
	0.11		0504:		300/- for each additional drug	0 '5 '	travel expenses.				- GDA-2 \$5,000			0
	Other requirements		CFDA issued "Decision on		Application for Import License is required after marketing approval	Specific country requirement on product labeling on		For the NDA of a New Drug, i) Safety & Efficacy		Country-specific requirements:	For GDA, the reference product must be the			Site master file*,
	requirements		adjusting		and Registration Certificate.	product package, example:		ii) Quality (including Specification and		Reference Standard Sample	registered product with			Labeling,
			import drug		and registration ocranicate.	font type and size of the		Test Method)		(at least 300 mg) subject to				Package
			registration			generic name, retail price,		iii) GMP		FDA advise				Insert, COA
			administration"			symbol of prescription drug,		iv) DMF reviews are mandatory		Compliance to foreign GMP				for Drug
			on Oct.10,			the name of importer.		For new drugs and orphan drugs, Risk		requirements; ie, before				Substance
			2017.			Site Master File,		Management Plan is mandatory.		submitting NDA, applicants				and Drug
			(CFDA[2017]N			Established Inspection		RMP is required for new composition of		must first secure a				Product,
			o.35) "3			Report within 2 years, GMP certificate and		effective ingredient, only change on contents, new administration route and		Certificate of GMP Compliance from FDA for				Trademark.
			submissions			Manufacturing License are		new indication.		each foreign manufacturing				Registration
			and 3			requested for non registered		- Drugs for which the Minister of the		site involved in the final				certificate for
			approvals			overseas factories at		MFDS deems it necessary to submit		product as provided under				trademark in
			"policy was			submission.		risk management plans due to		Administrative Order No.				Vietnam is
			cancelled.			Inspection may be		occurrence of serious side effects		2013-0022 and FDA Circular				required if
			IMCT data can			conducted against overseas		following marketing (e.g. valproic		No. 2014-016				there is ®
			be used to			factories if necessary		acid, isotretinoin, alitretinoin- contained drugs, etc.), Risk		Local generic labeling requirements as provided				symbol on labeling
			support NDA submission					Management Plans shall be		under Administrative Order				labeling
			directly					submitted.		No. 2016-0008				*: Decree
								- Drugs for which applicants deem it		Registration sample/s				54/2017/ND-
								necessary to submit RMP, RMP shall		mocked-up in the proposed				CP requires
								be submitted.		commercial and sample				Evaluation
										labeling presentations,				on following
										including the				good
										corresponding Certificate				manufacturin
										of Analysis				g practice (GMP) of
										Abovementioned policies are				MFR.
										attached.				

						iacturing, and rost approve							-	Αριίι 9, 2019
Item	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan IRPMA	Thailand	Vietnam
	CMC summary	Example Requirements and language	RDPAC/PhIRDA Refer to ICH CTD and No.80 of 2016 for small molecule drug / annex 3 of DRR 2007 for large molecule drug	HKAPI for NCE only (document in English)	OPPI Yes, in English	IPMG Yes (in Indonesian or English as in part II Quality) Refer to regulation BPOM No.24 Year 2017 regarding the Criteria and Procedure of Drug Registration, annex VII	JPMA Yes (in Japanese as M2 in CTD)	KPBMA/KRPIA Yes (M2 in CTD, Korean) Tables, etc. may be written in English.	PhAMA Yes (Part 2 in ACTD) - in English or Bahasa Malaysia	PHAP Yes, ACTD Part II in English	SAPI Yes (in English)	Yes (In English as M2 <u>.3</u> in CTD)	PReMA In addition to ACTD on Quality Part II (or ICH CTD Module 2.3), the Certificate of Analysis for Finished product (3 batches), API (for 3 batches from API manufacturer and DP manufacturer).	QOS of DS, DP Vietnamese or English
	CMC report/body of data	Requirements and language	Refer to ICH CTD and No.80 of 2016 for small molecule drug / annex 3 of DRR 2007 for large molecule drug	for NCE only (document in English)	Yes (English is acceptable as M3 in CTD)	Yes (in Indonesian or English as in part II Quality) Refer to regulation BPOM No.24 Year 2017 regarding the Criteria and Procedure of Drug Registration, annex VII	Yes (English is acceptable as M3 in CTD)	Yes (M3 in CTD, English is acceptable, but spec. and test methods for DP and DS with non- pharmacopeial spec. should be prepared in Korean in Application package.)	Yes - in full (Part 2 in ACTD) - in English or Bahasa Malaysia	Yes,ACTD Part II in English	Yes (in English)	Yes (In English as M3 in CTD) For the new drug application, TFDA requires to include the API information in detail. API DMF is required. DP standard manufacturing and control procedures or batch record and CoA are additional documents.	In addition to ACTD on Quality Part II (or ICH CTD Module 3), the Certificate of Analysis for Finished product (3 batches), API (for 3 batches from API manufacturer and DP manufacturer).	Vietnamese or English - Drug substance (S): General Information (S1); Manufacture (S2); Characterization (S3) and Control of Drug Substance (S4), Reference Standards or Materials (S5); Container Closure System (S6) and Stability (S7); - Drug product (P): Description and Composition (P1); Pharmaceutical Development (P2); Manufacture (P3); Control of Excipients (P4); Control of Finished Product (P5); Container Closure System (P7). Reference Standards or Materials (P6); Stability (P8) and Product Interchangeability Equivalence evidence (P9).
NDA application	Non- clinical summary	Requirements and language	Refer to ICH CTD and No.80 of 2016 for small molecule drug / annex 3 of DRR 2007 for large molecule drug	for NCE only (document in English)	Yes, in English	Yes (in Indonesian or English as in part III Non Clinical Data) Refer to regulation BPOM No.24 Year 2017 regarding the Criteria and Procedure of Drug Registration, annex VIII	Yes (in Japanese as M2 in CTD)	Yes (M2 in CTD, Korean Tables, etc. may be written in English.	Yes (Part 3 in ACTD) - in English or Bahasa Malaysia	Yes,ACTD Part III in English	Only for full dossier, in English	Yes (In English as M2 in CTD)	ACTD on Non-Clinic Part III or ICH CTD Module 2	Vietnamese or English The non-clinical document shall be prepared in conformance with the guidelines of ACTD - Part III or Module 4-ICH-CTD.
materials	Non-clinical report	Requirements and language	Refer to ICH CTD and No.80 of 2016 for small molecule drug / annex 3 of DRR 2007 for large molecule drug	for NCE only (document in English)	Yes (English is acceptable as M4 in CTD)	Yes (in Indonesian or English as in part III Non Clinical Data) Refer to regulation BPOM No.24 Year 2017 regarding the Criteria and Procedure of Drug Registration, annex VIII	Yes (English is acceptable as M4 in CTD)	Yes (M4 in CTD, English is acceptable)	Yes (Part 3 in ACTD) - in English or Bahasa Malaysia	Yes,ACTD Part III in English	Only for full dossier, in English	Yes (In English as M4 in CTD)	ACTD on Non-Clinic Part III or ICH CTD Module 4	Vietnamese or English. Letter 72/QLD-DK dated Jan 5, 2018 and ACTD guidelines on Non-Clinical data mention that Non-clinical summary is enough. Non-clinical report is only required when VN authority wants to double check the summary. In that case, the content of Non-clinical report includes: 1. Pharmacology 1.1 Primary Pharmacodynamics 1.2 Secondary Pharmacodynamics 1.3 Safety Pharmacology 1.4 Pharmacodynamics Drug Interactions 2. Pharmacokinetic 2.1 Analytical Methods and Validation Reports 2.2 Absorption 2.3 Distribution 2.4 Metabolism 2.5 Excretion 2.6 Pharmacokinetic Drug Interactions 2.7 Other Pharmacokinetic Studies 3. Toxicology 3.1 Single dose toxicity 3.2 Repeat dose toxicity 3.3 Genotoxicity 3.4 Carcinogenicity 3.5 Reproductive and Development Toxicity 3.6 Local Tolerance 3.7 Other Toxicity Studies

	C II CIII Edoii I			.,	ar rriais, mari									Αριίι 3, 2013
Item	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Clinical	Requirements	Refer to ICH	for NCE	Yes, in	Yes (in Indonesian or English	Yes (in	Yes (M2 in CTD,	Yes (Part 4 in	Yes,ACTD	Yes (in	Yes. (In English as	ACTD on Clinic	The clinical document shall be prepared in conformance with the guidelines
	summary	and language	CTD and No.80	only	English	as in part IV Clinical Data)	Japanese	Korean)	ACTD) - in	Part IV in	English)	M2 in CTD)	Part IV or ICH CTD	of ACTD - Part IV or Module 5-ICH-CTD.
			of 2016]	(document		Refer to regulation BPOM	as M2 in	Tables, etc. may be	English or	English			Module 2	
			for small	in English)		No.24 Year 2017 regarding	CTD)	writen in English.	Bahasa					
			molecule drug /			the Criteria and Procedure			Malaysia					
			annex 3 of DRR			of Drug Registration, annex								
			2007 for large			<u>IX</u>								
			molecule drug											
NDA														
application	Clinical	Requirements	Refer to ICH	for NCE	Yes	Yes (in Indonesian or English	Yes	Yes (M5 in CTD,	Yes (Part 4 in	Yes,ACTD	Yes (in	Yes. (In English as	ACTD on Clinic	Vietnamese or English
materials	report	and language	CTD and No.80	only	(English is	as in part IV Clinical Data).	(English is	English is acceptable)	ACTD) - in	Part IV in	English)	M5 in CTD)	Part IV or ICH CTD	Letter 72/QLD-DK dated Jan 5, 2018 and ACTD guidelines on Clinical data mention
			of 2016 for	(document	acceptable	Indonesia required full clinical	acceptable		English or	English			Module 5	that Clinical summary is enough. Clinical report is only required when VN authority
			small molecule	in English)	as M5 in	study report	as M5 in		Bahasa					wants to double check the summary. In that case, the content of Clinical report
			drug / annex 3		CTD)	Refer to regulation BPOM	CTD)		Malaysia					includes:1 Reports of Biopharmaceutic Studies
			of DRR 2007			No.24 Year 2017 regarding								2 Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials
			for large			the Criteria and Procedure								3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies
			molecule drug			of Drug Registration, annex								4 Reports of Human Pharmacodynamics (PD) Studies
						<u>IX</u>								5 Reports of Clinical Efficacy and Safety Studies
														6 Reports of Post-marketing Experience
														7 Case Reports Forms and Individual Patient Listing

Othe		Example Requirements	RDPAC/PhIRDA	Hong Kong HKAPI	OPPI	IPMG	IDMAA	LODDA AA (LODDIA						
requ		Requirements			0111	IFIVIG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	uired		China Module 1 draft	All documents in English.	AS described in	See regulation	CTD Part I (Module	Module 1	In English or	Aside from the	Module 1 (or	CTD format was	E-Submission	CoPP, GMP, Label
docu		and language	was issued for public	General requirements:	Schedule Y of the	BPOM No.24	1)	1.1 Table of	Bahasa Malaysia:	<u>abovementione</u>	ACTD Part I)	announced in July	for NCE and	mockup,
	cuments		comments on Nov.16 of	1.An authorization letter from the overseas	Drugs and Cosmetics	regarding the	in Japanese	contents of Module	ACTD Part I:	d country-	documents e.g,	2012 and became	new biologics	Manufacturing profile(a
			2018. 1.Cover letter	manufacturer for the applicant	Rules 1945	Criteria and	1.1 Table of	1 0 Amelianting forms	Administrative	specific	Letter of	mandatory for NCE	/ Vaccine for	brief format of Plant
			1.1 TOC	2.Soft copy of the business registration certificate	1.1 Comprehensive table of contents	Procedure of Drug Registration	Contents 1.2 Approval	1.2 Application form or approval	Data & Product Information	requirements, the	authorizations Declaration	products since Nov. 01, 2012. New	human use.	Master File, following DAV template)
			1.2 Application form	3.Soft copy and certified true copy of the	(Modules 1 to 5)	See Annex 4	application (copy)	application(Copy)	Section A:	documentary	Artwork of	Drugs other than		DAV template)
			1.3 Materials related	manufacturer's licence	1.2 Administrative		1.3 Various	1.3 Signature of the	Product	requirements of	packaging	NCE, as well as		Vietnamese or English
			to product	4.Methods, standards and conditions of	information		certificates	person in charge of	Particulars	FDA are aligned	material	generic products		_
			information	the manufacture of the pharmaceutical	1.2.1 Application in		1.4 Patent	preparation of CTD,	Section B:	with the ACTD	GMP certificate	also need to be		- For Site master file:
			1.4 Status of	product, manufacturing and quality control	Form 44 and Treasury		information	His/Her	Product Formula	requirements.	Patent	submitted in CTD		Decree 54/2017/ND-CP
			application 1.5 Application of	<u>facilities, technical personnel, etc.</u> 5.Soft copy and certified true copy of GMP	Challan (fee) 1.2.2 Legal and		1.5 Data concerning the origin or	information(career) 1.4 Certificate of	Section C: Particulars Of		declaration Reference	format starting from July 01, 2014.		requires Evaluation on following good
			expedited review	certificate which meets PIC/S GMP	statutory documents		background of	translator	Packing		country/product	Legalized API GMP		manufacturing practice
			and approval	standards	1.2.3 Coordinates		development	1.5 Information on	Section D: Label		approval and	certificate from API		(GMP) of MFR.
			<u>track</u>	6.Soft copy and original or certified true	related to the		1.6 Information on	the use of the	(Mockup) For		approved	sourcing country		- For filing dossiers:
			1.6 Communication	copy of CPP from the country of origin	application		the use of the drug	applied drug in	Immediate		package insert,	should be provided		besides instruction in Cir.
			meeting	7.One set of prototype sales pack for each	1.2.4 General		in foreign countries	foreign countries 1.6 Information on	Container, Outer Carton And		if applicable	before <u>drug license</u>		44, letter 72/QLD-DK dated Jan 5, 2018
			1.7 <u>Clinical trial</u> process	pack size, complying with the labelling requirements	information on drug product		1.7 List of similar products from the	comparison with	Proposed			collection. From 20-Sep-2018		regulates as follows:
			<u>management</u>	For NCE or biological entity:	1.2.5 Summary		same therapeutic	other similar	Package Insert			(an one-year pilot		-Each part should be
			information	8.Soft copy and original or certified true	protocol of batch		category with similar	products available	Other admin			program), clinical		filed certainly in one or
			1.8 Risk	copies of CPP from 2 or more of the	production and control		efficacy	in the Korean	doc: CPP, LOA,			trial related		some files and arranged
			management	"acceptable" countries	1.2.6 List of countries		1.8 Package insert	market and	CA, GMP CE			information are		according to the following
			plan	9. Expert evaluation reports on the safety,	where MA or import		1.9 Documents	properties of the				now required to be		order:
			1.9 <u>Dispute</u> resolution	efficacy and quality of the product. CV of the expert and the expert's signature on	permission for the said drug product is		pertaining to the non-proprietary	applied drug 1.7 Various				submitted with the NDA dossier		+ Part I, Part II + Part III, Part IV
			1.10 Post-marketing	the corresponding reports are required	pending and the date		name of the drug	documents related				(within local M1).		+ BE/BA report
			study	10. EU-RMP and or FDA REMS. Information	of pendency.		1.10 Summary of	to Regulations on				<u> </u>		+ Evaluation on
			1.11 Post-marketing	on whether any of the risk management	1.2.7 List of countries		data pertaining to	Safety of						following GMP of MFR.
			<u>changes</u>	plan activities and mitigation strategies	where the drug		the designation as a	Pharmaceuticals						- BA/BE report: should
NDA			1.12 Applicant/MAH certified	will be implemented in HK 11. Proposed package insert of the	product has been licensed and summary		toxic drug, etc. 1.11 Master plan for	Article 4 (1) 1.7.1						include 01 extra package insert.
application			documents	product. Where the package insert is in the	of approval conditions.		post-marketing	Bioequivalence test						- Part III, Part IV: should
materials			1.13 Certified	form of a patient information leaflet, a	1.2.8 List of countries		surveillance	data/ Dissolution						be submitted 01 copy of
			documents of	prescribing information leaflet for	where the drug		1.12 List of attached	test data						package insert, SmPC,
			small or micro	healthcare professionals for use in HK	product is patented		data	1.7.2 CPP						and both soft copy (in
			<u>enterprises</u>	should also be submitted	1.2.9 Domestic price		1.13 Other data	1.7.3 GMP data						USB) and hard copy with
			1.14 <u>Statement of</u> authenticity of	The following document(s) to support the proposed indication(s), dosage, route of	of the drug followed in the countries of origin			1.7.4 DMF data 1.8 A contract(In						same content. Data in
			the applied	administration and other contents of the	in INR			case any process						soft copy should be written as searchable
			documents	package insert (if any):	1.2.10 A brief profile of			during						PDF. Dossier code,
				12.A copy of reputable reference	the manufacturer's			manufacturing, QC						dossier type, product
				13.Documentary evidence showing that	research activity			test would be						name, applicant name
				the package insert has been approved by	1.2.11 A brief profile of			outsourced)						should be written on
				one of the listed countries 14. Master formula (Batch formula not	the manufacturer's business activity in			1.9 LTOC 1.10 Package						package of USB
				accepted) - Non-proprietary names of	domestic as well as			insert(draft)						
				ingredients, colour Index number or E-	global market.			1.11 Other data						
				number for all colourants used should be	1.2.12 Information									
				<u>provided</u>	about the expert(s)/									
				15. Finished product specifications	Information regarding									
				16. Method of analysis 17. COA of a representative batch	involvement of experts, if any									
				18. Stability data	1.2.13 Environmental									
				19. Bioequivalence data for anti-epileptic	risk assessment									
				drugs	1.2.14 Samples of									
				The BE studies should be conducted in	drug product									
				accordance with World Health										
				Organization guidance on the "Multisource (generic) pharmaceutical products:										
				guidelines on registration requirements to										
				establish interchangeability" or other										
				international guideline.										
				20. Safety documents for ingredients with										
				animal origins										
										1	I			

		Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Review	Review	Review:	Review: Drug	NDA approval	Same and	Review	In 2017, all the work of review	National	The Center for Drug	HSA (Panel of	Review center is	Thai FDA	Drug Administration of
	organization	organization,	CDE (Center for Drug	Office, DOH	organization in	additional	PMDA	moved to NiFDS and now	Pharmaceutical	Regulation and	internal and	composed of		Vietnam (under the Ministry
	3	Decision	Evaluation)	Approval:	CDSCO consists the	information;	(Pharmaceutical	regional MFDS can also	Regulatory	Research (CDRR) of	external	TFDA and CDE.		of Health); expert from
		organization,	Decision:	Pharmacy and	following members	For path 120 WD	and Medical Device	review generic drugs.	Agency (NPRA):	the Food and Drug	reviewers.)	Drug Advisory		Institutions national wide.
		Advice	NMPA (Notional	Poisons Board	and committee.	(reliance),	Agency)		Receive and	Administration (FDA)	,	Committee		
		committee	Medical Products		1. CDSCO staff	KOMNAS waiver	Decision		review	handles the review of		provides		Decision organization,
			Administration)		<u>review</u>	for reliance path is	MHLW (Ministry of		applications;	applications for		consultation		Advice committee:
			Inspection:		2. <u>Subject expert</u>	not explicitly	Health, Labor and		NPRA's Review	registration. FDA is		during the review		Drug Committee with
			CFDI of NMPA (Center		committee	written in	Welfare)		Committee will	under the		and further		members include Ministry of
			for Food and Drug		review.	regulation.	Advice		finalise and	Department of		endorses the CDE		Health, KOLs from
			Inspection)		3. <u>Technical</u>		CDFS (Council on		propose it to the	<u>Health.</u>		review if there are		Universities and Institutions.
					<u>committee</u> <u>review.</u>		Drug and Food Sanitation)		Drug Control Authority (DCA)	The FDA may also		special issues. Decision		
					4. APEX		Samalion)		for	hire external		organization is		
					committee				approval/rejection.	consultants during		TFDA.		
					review				DCA: decide on	the review and		II Div.		
					Based on the				registrations &	evaluation process				
					recommendations of				licenses, and	for data requiring				
					above, DCGI will				new/revised	specific expertise				
					approve the NDA.				regulatory	(e.g. clinical and				
									requirements	non-clinical data,				
										<u>abortifacient</u>				
										properties, etc)				
		Number of	All staffs: about 800	Undisclosed	No detailed/updated		All staff: 915 (as of	MFDS	Number of	As of December	unknown	CDE is	See Attached	5 Groups, with 3
		reviewers	<2020 personnel		information available		Apr. 1, 2018)	Chemical Administration	Reviewers ~ 330	2018, The CDRR has		responsible for all	sheet-Number	experts/reviewers in each
		ex. Clinical,	plan> CDE: 1600 in total				All staff: 906	- Pharmaceutical Policy : 34 - Drug management: 21	Control 0	around 80 employees, half of		new drug	of reviewers	Group (Administration, quality
		Non-clinical, CMC,	CDE: 1600 in total				Review Dept.: 578	- Drug management: 21 - Narcotics Policy: 10	<u>Centres &</u> Sections/Units	which are technical		registration review, there are	(Annex 5) i.e. 2 external	control, pharmaceutical,
		Chemical/Bio					Safety Dept.: 190	- Narcotics Management : 10	included are:	evaluators for		around 270 staffs	reviewers for	pharmacology, clinical)
		logical					(as of Apr. 1, 2017)	- Pharmaceutical Quality : 21	- Centre for	registration.		including non-	each section	priarriacology, omnical)
		109.00.					(30 0.7 \$1. 1, 20 1.)	- Clinical Trials Management :	Product	<u></u>		reviewers. Among	of Clinical,	
NDA								18	Registration			these manpower,	Non-clinical	
Approval								- Pharmaceutical Approval	(all sections			about 220 staffs	and CMC.	
review								and Patent Management : 7	i.e. NCE,			are responsible		
								- Pharmaceutical Safety	Biologics,			for drug review,		
								Evaluation : 14	<u>Generics,</u>			including Clinical,		
								Bio Administration -	API, TMHS,			Non-clinical,		
								Biopharmaceutical Policy: 17	<u>Vet etc),</u>			CMC, PK/PD,		
								-Biopharmaceutical Quality	- <u>Centre of</u>			Phar,/Tox and		
								Management : 15	Investigationa			statistical.		
								- Herbal Medicine Policy : 12 - Quasi-Drug Policy : 11	I New Product					
								- Quasi-Drug Policy . 11	<u>(CINP),</u> - <u>Centre of</u>					
								NiFDS	Post Product					
								- Drug Review Management :	Registration					
								47	& Cosmetics					
								- Pharmaceutical	Control,					
								Standardization : 20	- Centre of					
								- Cardiovascular and	Quality					
								Neurology Products : 17	Control (Lab),					
								- Oncology and Antimicrobial	- <u>Centre of</u>					
								products: 18	<u>Compliance</u>					
								- Gastroenterology and	and Licensing					
								Metabolism products: 17	(GMP etc)					
								- Bioequivalence Evaluation:	Centre of Development &					
								- Bloequivalence Evaluation:	<u>Strategic</u>					
								- Biologics: 16	<u>Strategic</u> <u>Planning (inc</u>					
								- Biologics. 16 - Recombinant Protein	ICT)					
								Products: 15	.017					
								- Cell & Gene Therapy: 13						
								- Herbal medicines: 12						
								and Regional KFDAs						

Item	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
HOIII	Review	Example Append	RDPAC/PhIRDA CDE acceptance	HKAPI Undisclosed	OPPI 1. DCGI accept the	IPMG Pre-registration review document until complete documents> Payment of pre-	JPMA See Annex 7	KPBMA/KRPIA	PhAMA See DRGD	PHAP Please see	SAPI Annex 9	IRPMA For NDA	PReMA Review	PG 1. Upon
	process	the flow of	staff receives the ND	Ondisclosed	application in	registration fees>submit pre-registration> Evaluation> Approval Pre-Registration	OCC AIIICX I		Section A:	attached	Ailliex 3	submit <u>ted</u> to	process	receiving
		the review	package and		Form 44 and then	Deliterate to the second of the first of the second of the			General	process		TFDA applied	should take	dossier
		of application	complete the format checking within 5		following steps are followed.	Registration review document> Payment of registration fees> Submit registration documents> Clock start of registration review /Evaluation Approvable Letter			Overview-1. Introduction	flow.(Annex		to new review process with	roughly 20% time reduction	submission, Drug
		s for new	working days.		2. CDSCO staff	submit data Commercial Product (copy importation/other data, CoA, Mock up product,			(Figure 2),	<u>ot</u>		Refuse-to-file	from previous	Administrati
		drug with	Application is		review	sample) © evaluation Approved Registration Number See Annex 6			<u>OR</u>			(RTF)	system.	on of
		the attached	transferred to CDE system after		Subject expert committee	Note: * Only NCE/Biological Product New Additional Indication and Posology -			Section B- 8. Flow of			mechanism after 40 days	However, FDA has not	Vietnam (under
		paper.	acceptance, and		review.	Non-Clinical & Clinical were evaluated through Committee of Safety-Efficacy			Registration			from filing day	yet issued	Ministry of
			then CDE reviews		3. <u>Technical</u>	evaluation and National Committee then continue with Committee of Quality			Process			and only one-	official public	Health) will
			and evaluates in 150 working days after		committee review.	Evaluation, and Committee of Product Information. *Others (Generic & variation) were evaluated with Committee of Quality Evaluation,			(Figure 4):			time query from TFDA.	manual of the new process	review and conclude
			the application enter		4. APEX	and Committee of Product Information.						One year	at the time of	2. Drug
			reviewing plan. If		committee	Now start with a rag are NDA 9 NDA Cama						pilot	report.	Committee
			CDE gives a green light, CFDA		5. Based on the	Now start with e-reg, pre-NDA & NDASame						program of RTF		to review. Different
			approves it in 30		<u>recommendatio</u>							checklist		parts will be
			work days. CFDA issued		ns of above,							was_		independent
			"Decision on		DCGI will approve the							announced by TFDA on		ly evaluated by different
			adjusting import drug		NDA							20-Sep-2018.		experts.
			registration											3. Official
			administration" on Oct.10,											announcem ent by
			2017.([2017]No.35)											Ministry of
			"3 submissions and 3 approvals "policy											Health
			was cancelled. IMCT											
			data can be used to											
			support NDA submission directly.											
	Review	The	Official timeline of	NCE: <u>5-7</u>	New drugs	Timeline of pre-registration 40 working days after completed documents for category	Review	120 days (If	See DRGD	<u>The</u>	Reference to	NCE NDA &	No official	within 12
NDA	time	standard	CTA / NDA of	months	manufactured in	<u>1,2,3.</u>	time (00	there is no	Section 8.4.4	committed	GUIDANCE	BLA standard	timeframe	months
Approval review		period of time from	import drug for review in DRR	Generic: 9-12 months	India: 12 months	Timeline of registration export-only drugs: 7 working days	change (80 percentile	more query from the	Timeline For Product	time for NDA	ON THERAPEUTI	review: 360 days	announced at the time of	under normal
		acceptanc	2007: 150working		New drugs imported		value)	MFDS)	Registration	is 254	C PRODUCT	Priority	this report.	scheme
		e of application	days.		to India: 1. NDA: 12 months	Timeline of renewal registration: 10 working days	Priority review: 9.2		Eg: NCE/NBE:	<u>calendar</u>	REGISTRATI ON IN	review: 240 days	However, agreed	
		s to the	CTA: 3 months (60		2. Form-41: 6-9	Timeline of minor variation registration: 40 working days	months		245 Working	days. However,	SINGAPORE	Streamlined	timeframe for	
		approval	WDs)		months		(FY2016) =>		days;	current	20	review: 180	approval of	
		of new drugs.	(NMPA([2018]No.50) on July 27,2018)		3. <u>Form-10: 2</u> <u>months</u>	Timeline of registration 100 working days after completed documents for: a. New Drug & Biological Product that are indicated for the treatment of serious life-	9.0 months (FY2017)		Generics: 210 working days,	applications are	September 2018 (TPB-	days	new drug (NCE) and	
		arago.	<u>/ 511 541 / 27 (25 15)</u>		inonaro	threatening human or infection disease	Standard		etc	processed in	GN-005-004)	For the non-	biologics is	
			NDA: 12-24 months			b. New Drug & Biological Product are indicated for treatment of serious and rare diseases	review: 12.0			2-4 years.	- TARGET	NCE NDA	220 working	
						(Orphan drug), c. New drug, biological product, generic drug and branded generic drug for public health	months (FY2016) =>			Note that FDA is	PROCESSIN G	with efficacy & safety	days; Vaccine 280	
						program	11.8			working on a	TIMELINES.	clinical data,	working days;	
						d. New drug & Biological product which development by Pharmaceutical industry / research	months (FY2017)			Project Backlog and	APPENDIX 5 TARGET	the review timeline in	Biosimilar:	
						institution in Indonesia through at least 1 clinical trial in Indonesia e. New generic drug that has same formula, source of materials, drug specification, quality,	(F12017)			Project	PROCESSIN	TFDA/CDE is	160 working days;	
						packaging specification, production process, production facility as those the approved				ROTCA to	G TIMELINES	300 days. For	Generic: 135	
						branded generic drug				explore mechanisms	Corponings 2E	the non-NCE NDA without	days	
						f. Registration of major variation with new indication/posology for the drug as refered to point a to d				to reduce	Screening: 25 working days	efficacy &		
						g. Registration of major variation in respect of quality and product information				regulatory	Evaluation:	safety		
						Timeline of registration 120 working days after completed documents for a New Drug, Biological				burden.	Full dossier: 270 working	clinical data, the review		
						Product, major variation (new indication/ posology y which has been approved in at least 3					days	timeline in		
						(three) countries with known good evaluation					Abridged: 180	TFDA/CDE is		
						Timeline of registration 150 working days for b. New Registration of Generic and Branded					working days Verification:	200 days.		
						Generic drug not covered by the evaluation procedure provided in registration 100 working					60 working			
						days.					days			
						Timeline of registration of 300 working days after completed documents for a New Drug,								
						Biological Product, major variation (new indication/posology) not covered by the								
						evaluation procedures provided in registration 100 and 120 working days.								

ltom	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item		Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Priority	Presence of	Priority review process was further improved in Nov. 2018,	Usually no;_	There is no	Reliance system	A priority review	The priority review	Priority Review	FDA has a priority	Priority review	Priority review	Priority Review:	The Drug
	review system	priority review system,	CDE increased the frequency of expert meeting of priority review designation from a batch of drugs to individual	except the following	formal priority review system.	with 120 working days	system exists. Orphan drugs	system exists in regulation but a	Conditions, Product	review category provided under	system or pathway is only	designation should be	for product in need e.g. anti-	Administration of Vietnam and the
	System	Content of	drug. Additionally, CDE won't issue the list of drugs	situations,	Depends on	uays	receive priority	specific guidance is	categories and	CDRR Memorandum	applicable to	applied and get	HIV, anti- cancer	Department of
		system,	designated for priority review for publicity any more. The	1. official	therapeutic area		review	under preparation.	Timelines as	No. 0003, s. 2013.	product	approval before	or product in	Medical Device
		Subject drug	publicity information can be found in the column "publicity	request from	and unmet		automatically.	1) Drugs which target	given in DRGD	The following are	submitted via	NDA	need as per	and
		for priority	of drugs to be designated priority review" in CDE website.	Hospital	requirement.		New drugs not	for life-threatening or	8.4.2 Priority	included as priority	Abridged Evaluation	submission.	endorsed from Thai FDA.	Construction (as regards in-vitro
		review ex. unmet		Authority upon urgent			designated as orphan drugs that	serious diseases such as AIDS,	Review (Re: DRGD	products: 1. Products to be	(with 1	The review period is 30	Abridged	diagnostic
		medical needs,	"Review and Approval Process for Overseas New Drugs in	situation.			target other serious	cancers etc.	Second Edition	manufactured	reference	days.	Evaluation:	biologicals) will
		for serious life-	Urgent Clinical Needs" was released by NMPA on Oct 30,	2. there is a			diseases, and are	2) Drugs of which is	- September	exclusively for	country		effective from 1	consider priority
		threatening	2018.	local unmet			likely to contribute	deemed necessary	2016, revised	export	approval); and	Streamlined	Oct 2015 by	review for:
		disease	Special pathway for review and approval has been established in this announcement and the objects are new	medical need of the product			to the improvement of quality of	because treatment is not possible with	<u>January 2019.)</u>	2. New drug products	meets the pre- defined criteria	review process: For the product	referring to the approval &	a. Drugs for special
			drugs that have been approved in US, EU or Japan in	for_			healthcare may be	existing therapies due		considered to be	in the guide	which approval	evaluation from	treatments
			recent 10 years as follows, orphan drugs, new drugs for	communicable			designated as	to resistance or other		a major	(unmet medical	by two of three	one of the	specified in the
			the prevention and treatment of diseases that seriously	diseases or			"non-orphan	reasons		therapeutic_	need, etc).	regions from	reference	list of orphan
			endanger life with no effective treatment or prevention means, or with significant clinical advantages.	matters of public health			priority review product" based on	Other drugs such as anti-cancer		advance 3. First five	Grant of priority review	USFDA, EMA and	agencies i.e. US FDA, EMA	drugs issued by the Ministry of
			Selection of the drugs shall be conducted by NMPA and	importance			overall evaluation	agents, orphan drug,		products of	is on case-by-	MHLW/PMDA,	(Centralized	Health;
			NHC.	(e.g. vaccine of			of the seriousness	DNA chip etc:		newly-licensed	case basis, at	assessment	system), MHRA,	b. Drugs for
			And CDE will release a drug list which are included in the	recent			of the target	recognized by MFDS		<u>establishments</u>	discretion of	reports should	Swiss Medic,	treatments in
			special pathway for review and approval.	epidemic			disease and medical usefulness	minister for patients or industrial		4. Products for	the Agency	be provided, and BSE should be	TGA, Health Canada, PMDA.	emergencies, natural
			Regarding the Review and Approval Procedures: (1) Communication. Applicant shall submit meeting	outbreak)			of the drug.	development		government projects	during Screening.	waived upon	The full	disasters,
			application to CDE.				Designation is	4) Orphan drugs for		5. Imported pre-	Applicant will	NDA	assessment	epidemics;
			(2) Application.				assigned based on	unmet medical needs		qualified	be notified at	submission.	report including	c. Local drugs
			①For drug candidates whose clinical trial application or				the opinion of	5) Drugs for which		vaccines.	the point of		all response to	manufactured
			marketing authorization application not yet submitted before the release of this procedure, the applicant may				external experts if an application is	prevention or treatment effects		It is the applicant company's	acceptance of application, if		LoQ are required for Thai	on modern GMP production lines,
			submit marketing authorization application to CDE directly.				submitted with an	against the		responsibility to	request is		FDA	within no more
			② For drug candidates whose clinical trial application				application for	prevalence of		apply for	granted.		consideration	than 18 months
NDA			submitted before the release of the procedure but still				marketing	biological terrorism-		prioritization and			whether the	as from the date
Approval review			under technical review, the applicant may submit written request to CDE to change the clinical trial application to				approval.	induced infectious diseases and other		provide justification that the product falls			application can be reviewed	of issuing the GMP certificate.
Teview			marketing authorization application and supplement with				Early conditional	infectious diseases		under the categories			under this route.	d) Vaccines pre-
			all the study obtained abroad as well as supportive				approval system	may be expected.		provided.				qualified by the
			documents indicating no ethnic difference exist.				became effective	6) Drugs used to						WHO.
			③ For drug candidates with ongoing clinical trials, the applicant may submit marketing authorization application				on Oct. 20,2017. Trial of	treat or prevent serious diseases or						The
			to CDE and continue to carry out clinical trial as planned.				SAKIGAKE	those that are life-						abovementioned
			After completing the trial, the applicant shall submit a				(Japanese	threatening or						authorities will
			study report to CDE as a supplementary application.				"Breakthrough	terminal and						consider issuing
			For drug candidates whose marketing authorization application submitted before the release of this procedure.				Therapy"-type priority review	incurable diseases, and have markedly						registration numbers or
			the applicant may submit all the study obtained abroad as				system) was	improved their						release written
			well as supportive documents indicating no ethnic				started from 2015.	safety or efficacy						replies before
			differences as a supplement to CDE.				Legislation of	compared to						the standard
			⑤ For drugs with sufficient clinical use that have been marketed in Japan, Hong Kong, Macau, and Taiwan,, the				both "Early Conditional	existing drugs or treatment options						timeline, based on the request
			applicant shall provide study reports on drug use in the				Approval	treatment options						of the relevant
			above countries and regions, and conduct relevant				System" and							applicants.
			analysis. However, ethnic sensitivity data is temporarily				SAKIGAKE is							
			not needed for the time being. (3) Review.				now under							
			The CDE shall establish a special pathway for the review of				discussion.							
			drugs for the treatment of rare diseases, and complete the											
			technical review within three months after acceptance; for											
			other new drugs marketed overseas, the technical review											
			shall be completed within six months after acceptance. The above time limit does not include the time for											
			submitting supplementary documents by the applicant.											
			(4) Approval.											
			NMPA shall make a decision on approval within10 working											
			days after receiving the dossier for review submitted by CDE.											
			<u></u>											
L			•	•									•	

tem	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
leiii		Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Orphan	Presence of	"The first batch of rare diseases	No	The orphan	Drugs for rare disease will	An orphan drug system exists.	The orphan drug system	The DRGD	The Philippines has	No orphan	2015.9.23	Even there is an	Yes
	drug system	orphan drug	list" was released by NHC and 4		drug system	be evaluated within 100	Designation oritoria	exists.	includes section	already passed its	drug	Orphan Drug	orphan drug	A
		system, Criteria for	other dept. on Jun 8, 2018. The list is decided by the		does not exist. But accepts	working days. No regulation establishing	Designation criteria Number of patients	Designation criteria -Prevalence is less than	5.1.5 Registration of	Orphan Drug Law. Under the said law, FDA	designation available	Designation procedure was	regulation in Thailand but the	According to new Pharma
		designation,	prevalence, medical technology		US/EU orphan	regulation establishing	-Less than 50,000 in Japan	20,000 in Korea	Orphan Product	shall:	available	issued by TFDA,	intention of this	Law
		Incentive, etc.	and international experience, and		drug approval.		Medical need	-Drugs to treat diseases for	with the	• Prioritize the		all ODD should	regulation is for	(effective 1
			consists of 121 types of rare		There is a		-There are no appropriate alternative	which appropriate therapy	registration	registration of		submit technical	the drug in need	Jan 2017),
			diseases.		proposal for		drugs or treatment methods.	and drugs have not been	requirements	orphan drugs		documents	for rare &	the Ministry
			"Announcement on Relevant		providing for		-The efficacy and safety are expected	developed	and relevant	Facilitate the		according to	serious disease,	of Health will
			Matters of Optimizing Drug		quick/expediti		to be outstanding and significantly	or have been significantly	details.	issuance of		application form,	low usage with	issue criteria
			Registration Review and		ous review		greater than those of the existing	improved in terms of safety	However,	Compassionate		and need to	no alternatives	and list of
			Approval" was released by NHC and NMPA on May 23, 2018.		process for approval of an		drugs. Possibility of development	and/or efficacy, compared to existing alternative drugs	management of Orphan Drugs	Special Permit for the restricted use of		provide Orphan Drug safety	and face a problem of	orphan drugs. This
			It specifies that for orphan drugs,		orphan drug		-There is a theoretical ground for	- Products which do not	including criteria	orphan drugs		efficacy tracking	shortage	will be in the
			CDE will establish		after clinical		using the drug for the target disease	meet the criteria above can	for designation	<u> </u>		protocol execute	nationwide. The	form of a
			communication mechanism with		development		and the development plan is	be designated as an orphan	is pending	The said law		after approval	drug has to be	Circular,
			applicant to improve		<u>in India.</u>		acceptable.	drug if it is acknowledged	finalization of the	established the Rare		with periodical	proposed by	being drafted
			communication and provide					that the limited supply of	<u>"Malaysian</u>	Disease Technical		report to TFDA	prescriber's	by the MOH
			guidance during the				Incentives	product would cause any	Guideline	Working Group that is		for review until	association and	and
			development process, accelerate review, inspection, and approval				(1) Subsidy payment (The total budget for financial year 2013 was 860 million	serious harm to the concerned population or the	for the Management of	responsible for classifying molecules		NDA approval. Also provide	be considered for enlisting in	expected to be issued in
			process for priority review.				yen.)	MFDS minister recognizes it.	Orphan Drugs"	as an orphan drug or		Orphan Drug	the list	June 2019
			For orphan drugs which have				(2) Guidance and consultation on	Wil Do Hillinotol 1000g/li200 it.	and a List of	not.		NDA registration	considered by	at the
			been marketed overseas, NDA				research and development activities	Also there is orphan drug on	Malaysian Rare			schedule to	Thai FDA	soonest
			could be submitted directly by				(MHLW, PMDA, NIBIO). PMDA	the development stage (for	Diseases.	Guidance for the		TFDA.	Subcommittee.	
			using overseas clinical trial data				provides a priority consultation	non-clinical trial phases,		issuance of			The regulatory	
			without applying for the				system.	occasions where evidence		Compassionate Special			requirement for	
			exemption of clinical trials, if				(3) Preferential tax treatment	is available for the		Permit is provided			generic drug is	
			applicant found that there is no ethnic difference based on the				(4) Priority review (5) Extension of re-examination period	possibility of the drug to advance to clinical trials		under Administrative Order No. 4 s. 1992, but			applied for orphan drug	
			studies.				The re-examination period for the	are included) in Korea		FDA has announced its			registration.	
			<u>otadico.</u>				drugs will be extended up to 10 years.	ure moraded) in Norda		plans to update the said			rogiotiation.	
NDA										policy.				
Approval	approval	You may	Approval number		- Generic Name	Before Marketing	Non-proprietary Name	1. Product name	Upon registration			CDE will issue	Any changes	
review	matters	append the	Marketing License Holder and its		 Manufacturing 	Authorization , applicant	Brand name	Classification number and	of a product by			approval letter	require variation	
		approval	address		Method	receive Approvable Letter.	Ingredients and Contents or Nature	classification (prescription	the Authority, the			after NDA	submission and	
		matters with the attached	Manufacturer and its address Non-proprietary Name		 Dosage and Administration 	In the Approvable Letter, it mentions some data to	Manufacturing MethodDosage and Administration	drug or OTC) 3. Drug substance and	product registration holder			granted approval. TFDA	approval is required.	
		paper.	Brand name in Chinese if		• Indications	be submit (PI &	• Indications	quantity	shall be notified			will issue	required.	
		рарот.	applicable		• Storage	packaging for commercial	Storage Methods and Expiration	4. Appearance	by the Authority			notification letter		
			Active ingredients and Contents or		Methods and	production, copy	Date	5. Manufacturing method	and a product			after TPI finalized		
			Nature		Expiration Date	importation for import	Specifications and Test Method	(Locations of a	registration			within 30 days_		
			Dosage form		 Specifications 	product only, if necessary	Name of the Manufacturing Site	manufacturing site of active	number (i.e. MAL			after approval		
			Dosage strength		and Test	NFADC will do on site	used to Manufacture the Product,	ingredient and all	number) shall be			letter issued.		
			Packaging sizeShelf life		Method Name of the	inspection for local product before issued	Address, License/Accreditation Category,etc.	manufacturing processes shall be described)	assigned to the registered product			Applicants can prepare printed		
			- Specification & test methods		Manufacturing	Marketing Authorization.	Category, etc.	6. Efficacy/effectiveness	via the system.			TPI and		
			• labeling and artwork		Site used to	The Duration between		7. Administration/dosage	Registration			packaging		
			 packaging insert 		Manufacture	Approvable letter and		8. Cautions for use	status of a product			material samples		
					the Product	Marketing Authorization		9. Packaging unit	shall be valid for			to collect the		
						Letter is two years.		10. Storage method and	five (5) years or			drug license after		
						NAFDC will evaluate the		using (validity) period	such period as			receiving License		
						data(with timeline 20		11. Specification and test	specified in the			Collection		
						workdays) as requested before issued Marketing		method 12. Manufacturer who has	Authority database			Notification		
						Authorization.		the certificate of	(Re DRGD 8.5			within 3 months.		
						The Marketing Holder will		manufacturing/distribution	Regulatory			Drug product can		
						be attached with		item license	Outcome)			be		
						Registration Form,		(declaration), outsourcing	.,			manufactured/		
						Approved Package Insert,		manufacturer/distributor,				imported_after		
						Approved Patient		contract manufacturer, and				License		
						Information Leaflet		importer (including				collected.		
								manufacturer)						
1								13. Condition for license						
1														
								Product category: License/Declaration, New						
								Product category: License/Declaration, New Drug/ Orphan drug, etc.,						

lå a ma	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Other information		The draft guideline for conditional approval for drugs with urgent needs (including the approved drugs	N/A	<u>None</u>	NCE should provide API Drug Master File or			As stipulated under the CDCR 1984,			Biosimilar product updated		
	concerning		used for rare disease approved overseas) was just			Internal Monograph as			Regulation 11(1), the			registration		
	approval		issued for comments on Dec.18, 2017.			required in Part II			Authority may, at any			guidance was		
	review		China DMF was implemented from Nov. 30, 2017.			Quality of Drug			time reject, as well as			announced on Jun-		
	TOVIOW		Drug substance, excipient and packaging material			Substance or CEP of			cancel or suspend the			2015 and updated		
NDA			companies should submit the registration			API with attachment &			registration of any			specific guidance		
Approval			documents to CDE directly and get the register			GMP Certificate of			product if there are			for biosimilar		
review			number from CDE.			API's manufacturer.			deficiencies in safety.			monoclonal		
1001000			The review of drug substance, excipient and			Approval of SMF			quality or efficacy of			antibodies was		
			packaging material will be jointly with the review of			should also be			the product or failure			announced in Dec-		
			drug product.			considered to get			to comply with			2015		
			The implementation of China DMF might affect the			approval of registration			conditions of			2010		
			timing of submission, review, approval of NDA.			number.			registration.					
			anning of dashinosion, rovion, approval of 1157 t.			namoon.			rogion anom.					
	GCP		For application submitted after Dec.1, 2017,	Not	DCGI may	GCP inspection for	The GCP on-	GCP on-site	The Malaysian	GCP	CT in Singapore	Currently, TFDA	No requirement	N/A. Applicable for
	inspection		whether clinical trial inspection is conducted or	required	conduct GCP	local clinical study in	site inspection	inspection to	Guideline for Good	inspection is	Pre-marketing approval	has not yet	·	local clinical trials only.
	·		not is decided by CDE based on the review	·	on-site	Indonesia.	is executed by	sites, company	Clinical Practice	conducted for	application inspections are	implement NDA		•
			needs.		inspection.	GCP inspection for	PMDA for 2 or	and CROs	(GCP) Inspection	clinical trials	usually done announced and	pre-approval		When local clinical
					DCGI will	import product is not	4 medical	according to	provides guidance	involving	apply to completed clinical	inspection, only if		trial is conducted,
					issue	required.	institutions and	MFDS's plan	for the coordination,	investigational	trials.	non-CPP NDA		GCP inspection is
					instructions to		applicants.	(Pre-approval	preparation, conduct	drug products.	Criteria during GCP	approval for only		carried out.
					the CDSCO			inspection for	and reporting of GCP		Inspections:	related Taiwan		
					officers/Inspe			pivotal studies	inspections.		(i)Protocol	clinical trials and		
					ctors to			in Korea,			(ii)Medicines (Clinical Trials)	such clinical		
NDA					conduct the			Regular			Regulations	trials scope is		
Pre-					inspection			inspection).			(iii)SG-GCP, adapted from ICH	FIH, pivotal trials		
approval					identifying the						E6 on GCP	or PMS.		
inspection					clinical trial						(iv)SOPs for conducting clinical			
					site/ facilities						trials			
					to be									
					inspected.						(GUIDANCE ON GCP			
					CDSCO						COMPLIANCE INSPECTION			
					issued						FRAMEWORK GN-CTB-3-			
					'GUIDANCE						001A-001 (2 May 2017) page			
					ON CLINICAL						<u>7)</u>			
					TRIAL									
					INSPECTION'									
					in Nov. 2010.									

		Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JAPAN	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	GMP	ex. On-	Revised Drug	For	GMP inspection	For imported	Since the	GMP inspection	On-site inspection required	All products	Documentary evidence	Applicants should	Require	- Normally, GMP certificate from source country is
	inspection	site	Administration	manufacture	of Indian	product:	amendment of	can be done for	unless exempted. The following	must comply	must be provided to	register biological drug	GMP	accepted. But according to Decree 54, (Article 96,
		inspection,	Law (draft) was	r with PIC/S	manufacturing	Based on	the	manufacturing	GMP evidence may be accepted	with the	certify that the	substance	clearance in	clause 3), Inspection can be conducted in cases of:
		Document	issued for	GMP:	units will be	evaluation of	Pharmaceutical	sites of drug	for exemption of on-site	standards of	manufacturer(s)	manufacturers and drug	parallel for	,
		inspection,	public	Document	arranged	Site Master	Law (PAL) in	product and	inspection:	GMP.	complies with current	product manufacturers	all	a) MFR has registration dossiers of drug product, drug
		CPP/GMP	comments in	inspection	before granting	File, if	April 2005,	drug substance.	5.3.1 For pharmaceutical		applicable GMP	PMF to TFDA. Only	manufacturi	substance which is modified, or suspected of untrue_
		certificate	Nov. 2018.	only,	the	necessary	GMP	Basically MFDS	manufacturer located on a site	As mentioned	standards. Applicants	chemical drug	ng flow in	information, data.
		from	There will be	CPP/GMP	manufacturing	GMP	compliance	conduct on-site	within jurisdiction of a PIC/S	above, before	must submit a GMP	substance	P3 except	b) MFR has drug product which is concluded as level 1
		source	no GMP	certificate	license and	inspection site	inspections are	inspection (from	Participating Authority, GMP	submitting an	certificate issued by a	manufacturers can be	Quality	of quality violation by MOH.
		country	certificating	from source	periodic review	will be	mandatory	2009).	evidence issued by the local	NDA,	drug regulatory agency	registered through DP	testing site.	c) MFR has submitted a dossier of requesting
		accepted	and relevant	country	of the	request by	requirements	For chemical	NDRA is accepted.	applicants	for all drug product	PMF paper review.	<u>Site</u>	manufacture condition evaluation, but the dossier is
			<u>requirements</u>	accepted.	manufacturing	NAFDC. GMP	prior to seeking	products, some	5.3.2 For pharmaceutical	must first	manufacturing sites	PMF can be	inspection	concluded as not matching requirement of GMP by
			will be included	Fau	unit. The Licensing	Inspection Report from	marketing	waiver period for	manufacturer located in an	secure a foreign GMP	including, but not limited	independent applications with NDA	might be	MOH. (Annex 10)
			in the qualification of	For manufacture	authority or by	PIC/S country	approval. Application for	on-site inspection would	ASEAN member country, GMP evidence issued by the local	certificate from	to, bulk product manufacturers, primary	filing and the review can	required in	(Affilex 10)
			drug	r without	any other	will be	GMP	be allowed (5	NDRA is accepted if the NDRA	FDA for each	packagers and	be in parallel with NDA.	case submitted	- Mutual recognition, acceptance of inspection, audit
			manufacturing	PIC/S GMP:	persons to	evaluated and	compliance	years for non-	is included as a Listed	manufacturer	secondary packagers.	PMF and API-GMP	document is	outcomes from pharmaceutical regulatory authorities
			license.	DOH would	whom powers	can be	inspections for	sterile products,	Inspection Service under the	involved in the	boothaary paokagoro.	approval should be	insufficient.	with regard GMP compliance shall be applicable to:
			<u></u>	conduct	have been	considered for	all	3 years for	ASEAN Sectoral Mutual	final product.	If the drug product is	acquired prior to NDA		a) Manufacturers of countries on the MOH-issued list of
				PIC/S	delegated in	Waiving on	manufacturing	sterile products).	Recognition Arrangement (MRA)	This is	manufactured by a new	approval.		countries with which Vietnam has international mutual
				inspection to	this behalf by	Inspection	sites listed in	For non-sterile	for GMP Inspection of	obtained either	overseas drug product	For PIC/s member		recognition treaty regarding GMP inspection outcomes,
				the facilities	the licensing		the application	products,	Manufacturers on Medicinal	through	manufacturing site not	countries, PMF		ICH countries and Australia, except for the cases
				before its	authority of		for marketing	inspections	Products.	desktop review	previously registered	registration can be		stipulated in clause 3 (above).
				<u>product</u>	India may		approval must	may be	5.3.3 For pharmaceutical	(if PIC/S-GMP	with HSA before 1st	conducted by either		
				would be	inspect the		be submitted to	exempted if an	manufacturer not located on a	certified	April 2004, a GMP	paper review or on-site		b) Manufacturers belonging to ICH member countries,
				considered	manufacturing		the GMP	inspection	site within jurisdiction of a PIC/S	manufacturer),	Conformity Assessment	inspection.		Australia and that are inspected and assessed as in
				for	premises of		compliance	report prepared	Participating Authority, GMP	or through on-	will be conducted by	TFDA only accept on-		conformity with Good manufacturing practice by US
				registration	manufacturing		inspection	by a PIC/s	evidence issued by the	site inspection	HSA. Thus, when	site inspection for non-		Food and Drug Administration, USFDA, European Union
				in HK.	units outside India on need		authority (PMDA or	member was submitted	following NDRA is accepted: any PIC/S Participating	(for non-PIC/S)	applicable, applicants must also submit the	PIC/s member countries.		member countries, European Medicines Agency (EMA), Australia (Therapeutic Goods Administration, TGA),
NDA					basis.		respective	Even in case of	Authority	For locally	application form to	If multiple manufacturing		Japan (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency,
Pre-approval					basis.		Prefectures) by	on-site	any NDRA that has a	manufactured	request for GMP	sites are involved in		PMDA) or Canada (Health Canada), except for the
inspection							each	inspection	cooperation agreement	company, GMP	Evidence Evaluation or	different manufacturing		cases stipulated under clause 3 of this Article (above).
							manufacturing	waiver, GMP	such as Mutual	certificate is	for an Overseas GMP	process of the product		()
							site	documents	Recognition Agreement	issued through	Audit with the required	(e.g., semi-product, bulk		
								should be	(MRA) with PIC/S.	actual	documents as stipulated	un-labeled, final		
								submitted	(Re: Guidance Document	inspection.	in the Guidance Notes	packaging), each of		
									Foreign GMP Inspection		on GMP Conformity	the sites has to be		
									6th Edition July 2018)		Assessment of an	registered.		
	20	01.5			21.7 "		"D 1				Overseas Manufacturer			
	Other	ex. GLP	The revised		GLP audit	In the GMP	"Paper-based	- Laboratory		On-site			No	
	inspections	requireme	China GLP		shall be the	inspection	compliance inspections" are	should get		inspection is			requirement	
		nt and evaluation	(draft) was issued for			site, the Laboratory is	executed by	the GLP certification		conducted for all local		importing and exporting pharmaceuticals, shall	for GLP inspection	
		evaluation	public_		audit.	inspected by	PMDA to	GLP inspection		establishments		meet the standard of	inspection	
			comments on			NAFDC. The	confirm	will be		following		Western		
			Nov.21, 2018.			Laboratory	whether the	conducted by		appropriate_		Pharmaceuticals Good		
			1107.21, 2010.			inspected	data attached	MFDS if		standards.		Distribution Practice		
						following GLP	to the NDA	necessary and		<u>otarraaraor</u>		(GDP) Regulations, and		
						requirements.	application	valid GLP				shall obtain the western		
							accurately	certification may				pharmaceuticals		
							reflects the	be issued.				distribution license upon		
							results of					the inspection and		
							clinical trials,					approval from the		
							and other					central competent		
							studies, and					health authority.		
							whether those							
							were conducted							
							in accordance							
							with GCP, GLP							
							and reliability							
							standards.							

lika wa	Comtonto	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Necessary	The actual	IRB approval	a. IRB	Clinical trial on	After receiving	Notice of	Regulatory approval:	CTIL/CTX applications are	1. Secure	Reference to:	IND approval by	Submission to EC and FDA	Procedures for registering a clinical trial
	procedures	procedures	isn't_	approval	new drug shall	Clinical Trial	claimed	Obtain IND Approval and	submitted to the NPRA	LTO for	Guidance on	TFDA + Import	can be done in parallel	
	to start	to start	mandatorily		be initiated	Approval Letter	investigational	IRB approval in parallel.	following the guidelines	CRO	Determination	permit of IMP →	1. We have to submit the EC	1. The owner of the drug for clinical trial shall
	clinical trials	clinical trials, for	required by CDE at IND	b. If study	after authorization by	from NAFDC, the Clinical	new drug	IND approval will be taken 30 working days,	for CTIL/CTX. The NPRA screens the application	and/or	of Whether a Clinical Trial	IND approval by IRB (IND in	approval letter within 15 days after the approval letter	submit an application for permission for clinical trial to the Administration of Science
	triais	example,	submission.	medication is required to be	CDSCO and	Study can be	exemption to PMDA.	however it will take about	dossier for completeness	Sponsor 2. Secure	Requires a	TFDA and IRB	of last site is available	Technology and Training, the Ministry of
		IND/CTA =>	<u>subilitsion.</u>	imported, then	approval of	started.	Contracts with	2-3 months normally	before handing them over	Clinical	Clinical Trial	can be_	2. When we submit the EC	Health, whether directly or by post.
		import of	IND	application of	respective EC.	Refer to BPOM	clinical sites	including additional data	to the DCA for a decision	Trial	Authorisation	submitted	approval letter, if there is any	
		investigation	permission=>	clinical trial	In case of	regulation No.	should be	submission.	to be made. Once	<u>Approval</u>	(CTA), Clinical	parallel) → CTA	change to documents we	2. The Administration of Science Technology
		al drugs =>	IRB approval	certificate	parallel	21 Year 2015	signed after 30		approval is granted by	(technical	Trial	signed with	submit earlier (i.e. submit	and Training, the Ministry of Health shall
		IRB etc.,	=> Human	(CTC) at Drug	applications,	<u>about</u>	days from the	Import approval: After	both the DCA and MREC	and ethical	Notification	site → 1st	SIIC v.1 in IL package but	verify legality of the application within 05
			Genetic Resource	Office, Department of	CDCSO will grant	Procedure of Clinical Trial	date of clinical trial notification	above regulatory approval, obtain import	(or other accepted IRB/IEC), the NPRA	review of ERB and	(CTN) or Clinical Trial	payment done to medical	EC approval shows SIIC v.2), we need to submit the	working days from the receipt of the application. If the application is not
			Administration	Health is	conditional	Approval	(or 14 days from	approval on clinical study	issues the CTIL/CTX and	FDA)	Certificate	institution→	revised documents (SIIC	satisfactory, the applicant shall be instructed
			of China	required.	approval and	<u></u>	the start of the	supply, if necessary, in	regulatory approval	3. Secure	(CTC), 2 May	IMP shipment	v.2) together with EC	in writing to complete the application until it
			(HGRAC)		note that the		second trial).	order to initiate the	letters to begin the	Import	2017	to site	approval letter.	is satisfactory.
			approval =>		trial should start			clinical trials.	clinical trial. Generally, a	Permit for	(GN-CTB-2-		3. We can start the trial	
			start of clinical		after EC			Lindon the MOLIVAL the	CTIL/CTX application is	<u>investigati</u>	<u>001A-002)</u>		when we receive both EC	3. The applicant shall cooperate with the
			<u>trial.</u>		approval. Trials should also be			Under the MOHW, the KoNECT deals with	processed within 45 working days for	onal drug product	Guidance on		approval and IL. 4. IL will be valid for 4 years	Administration of Science Technology and Training, the Ministry of Health in completing
					registered with			clinical trial sites and	biologics and Phase1, 30	and_	Regulatory		from the date of TFDA's	the application within 60 days from the date
					CTRI (Clinical			CRO and related	working days for others	ancillary	Requirements		signature on NYM. If product	on which it is instructed in writing. After the
					Trial Registry			regulations.	while the MREC approval	materials	for New		importation period is more	aforementioned deadline, the application will
					of India;				takes 50 working days, if		Applications		than 4 years, we need to	be rejected.
					<u>Indian</u>			The IND approval for	no amendments to the		and		apply for new IL but can	A Military OF consistent days from the consist of
					Registry) before			Companion diagnostics is required.	submitted documents are required. Both CTIL/CTX		Subsequent Submissions, 2		refer to document in previous package.	4. Within 05 working days from the receipt of the satisfactory application, the Director of
					screening			is required.	and MREC applications		May 2017(GN-		previous package.	the Administration of Science Technology
					patients.			IRB approval is	can be submitted in		CTB-2-003A-			and Training, the Ministry of Health shall
								required at each	parallel. Users		002)			grant a written approval for clinical trial
								investigational site.	(PI/CRO/sponsor) who					according to the Form No. 13 in the Appendix
									intend to submit to MREC					Ill hereof. If the application is rejected, it is
Clinical									(or other accepted IRB/IEC) are required to					required to respond and provide explanation in writing.
trials									register with the National					in writing.
									Medical Research					
									Register (NMRR) website.					
									[Malaysian Guideline for					
									Application of CTIL and					
			D + 101D	E 120 1	1:1.6	01: 17:1	0 "		CTX §5]	EDA 0: 1	T1		1011.50	
	Necessary data/	Necessary Tox data for	Protocol & IB. Usually TOX	For additional requirements	List of necessary Tox	Clinical Trial Documents	Generally necessary data	There is no additional requirement other than	CTIL/CTX Application: The necessary data/	FDA Circular No. 2013-018	The sponsor should submit	Investigator Brochure is	ICH E6	An application for permission for clinical trial consists of:
	documents/	initiation of	data aren't	per individual	data is shown	consist of : UK-1	and or	ICH-M3	documents are covered in	has adopted	the supporting	required for		Consists of.
	brochures	clinical trials	required for	scenarios,	in APPENDIX	Form, Protocol,	documents are		the latest edition of the	the ICH	documents	clinical trial		a) An application form
	to start	(specify	initiation of	please refer	III of Schedule	Investigator's	followed as per		Malaysian Guideline for	Safety and	(listed in Table	approval.		b) Documents containing information about
	clinical	local	clinical trial	to Appendix I	Y, the Drug and	Brochure,	ICH		Application of CTIL and	Efficacy	2) to HSA for	Please refer to		the drug (general information about the drug
	trials	requirement	because all data	of the	Cosmetics	Informed	requirements. In		CTX.	Guidelines.	CTA, CTN and	<u>"Overall</u>		for clinical trial: name, ingredients,
		other than ICH-M3 or	have been reviewed by	guidelines (Guidance	Rules 1945.	Consent, Documents of	some instances, additional		Regulatory submissions	Necessary documents/re	CTC applications.	requirement on content" of		indications, physical and chemical properties, dosage form and other relevant
		S6)	authorities.	Notes on the		trial drugs,	reproductive		made in parallel with IRB	quirements	аррисацонь.	IND/CTA part.		information); pre-clinical trial documents;
			Because	Application for		Summary	toxicity tests are		submissions.	must comply		interest partie		documents about the clinical trial in previous
			site/IRB always	Certificate for		Protocol of	requested prior			with the said				phases), prepared in Vietnamese or English
			follows CTA.	Clinical		Batch	to clinical trials.		IRB/IEC Application:	standards.				language and accompanied by a summary
				Trial/Medicinal		Production (for			Details of documents					made in Vietnamese language.
				Test) <u>, p.8-10</u>		Vaccine and			required for submission					
						biological products).			are available, eg for The Medical Research and					
						Refer to BPOM			Ethics Committee					
						regulation No.			(MREC),					
						21 Year 2015			the relevant information					
						about			is available under the					
						Procedure of			User Manual/Documents					
						Clinical Trial			section in NMRR website					
						<u>Approval</u>			(https:// www.nmrr.gov.my).					
									www.mmr.gov.myj.					

Itam	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item		Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Necessary data/	Are there	CRF & ICF Contract with	For additional	As per Schedule Y.	Informed Consent to	Explanatory materials and	GMP certificate or	Besides the Malaysian Guideline for Application of	As per FDA Circular No.		No extra document	Material Transfer	a) An application form b) Documents containing information about the drug for clinical trial:
	documents/	any necessary	site	requirements	Registration	the patient	consent form	QP declaration	CTIL and CTX, other	2012-007,		requires	Agreement	- Drug trial documents: composition, manufacturing process, quality standard and
	brochures to	documents/	IRB approval	per	of clinical trial	Refer to	used for	letter should	key guidelines for	Application		outside	· ·g·······	drug test report (in the case of a modern drug, herbal drug or traditional drug, it is
	start clinical	brochures	Human genetic	individual	is mandatory	BPOM	obtaining	be included in	conducting clinical trials in	for clinical		IND/CTA		required to have a drug test report of the state-owned drug-testing facility that
	trials	outside	resource	scenarios,	in the CTRI	regulation	informed	IND dossier.	Malaysia may be referred,	trial approval		dossier. Only		complies with GLP or provider of drug/medicinal ingredient testing services that
		IND/CTA dossier	approval Some sites	please refer to Appendix I	prior to initiation of	No. 21 Year 2015 about	consent	Insurance	such as:Malaysian Guidelines for	requires the submission		for bio-sample needs to send		complies with GLP within its scope of operation or of the manufacture that complies with GMP; in the case of a vaccine, it is required to have a quality test report of the
		uossici	require	of the	the trial.	Procedure of		certificate may	Good Clinical Practice	of a dossier		out to		National Institute for Control of Vaccine and Biologicals or Certification of analysis in
			insurance	guidelines		Clinical Trial		be required in	Malaysian Guideline for	containing		overseas, the		the case of a batch of vaccines and biologicals);
			certificate for the	(Guidance		<u>Approval</u>		the individual	Safety Reporting of	the following		statement		- Documents about pre-clinical trial of the drug that needs to be tested: reports on
			clinical trial IMP Certificate	Notes on the Application for				investigational sites.	Investigational Products Guidelines for Good	parts: Part A:		from central lab is needed.		pharmacological effects, toxicity, safety, proposed dose, administration route and directions for use;
			Of Analysis	Certificate for				sites.	Clinical Practice (GCP)	Clinical		The		- Documents about the clinical trial in previous phases (if the trial facility applies for
			(Some sites	Clinical					Inspection	Trial		authorization		permission for clinical trial in the next phases and the drug is not exempt from
			require GMP	Trial/Medicina					Malaysia Guideline for	<u>Protocol</u>		letter from		clinical trial in previous phases).
			certificate), and	I Test), p.8-10					Bioequivalence Inspection	Pharmace		<u>drug</u>		c) Legal documents about the drug for clinical trial:
			PI's CV are required.							utical DataInvestigat		company is needed when		- A copy of the written approval for registration of the clinical trial granted by the Administration of Science Technology and Training, the Ministry of Health.
			roquirou.							or's		sponsor		- A certified true copy or a copy bearing the seal of the trial facility, produced together
										Brochure		authorized		with the original for comparison of the application form for permission for phase 4
												CRO to be		clinical trial submitted by the competent pharmacy authority if the drug is requested
										Other documents		IND holder.		to undergo phase 4 clinical trial; - Package insert of the drug licensed for free sale if the drug is requested to undergo
										such as				phase 4 clinical trial;
										clinical trial				- A certified true copy or a copy bearing the seal of the trial facility, produced together
										agreements/c				with the original for comparison of the trial facility's certificate of eligibility for
										ontracts are				pharmacy business;
										not part of the dossier				- A confirmation of participation provided by the trial centers if a multicenter trial is conducted in Vietnam;
										<u>uossiei</u>				- A certified true copy or a copy bearing the seal of the trial facility, produced together
														with the original for comparison of the written approval for participation in the trial
Clinical														granted by the People's Committee of the province or central-affiliated city if a field
trials														trial is conducted; - A clinical trial agreement between the organization/individual that has the drug for
														clinical trial and the provider of clinical trial services; between the
														organization/individual that has the drug for clinical trial and the trial assistance
														organization (if any).
														d) A clinical trial outline and its description:
														- A description of the clinical trial outline (Form No. 08 in the Appendix III hereof); - A Case Report Form (CRF);
														dd) Principal investigator's academic résumé and copy of the certificate of
														completion of GCP training course which is issued by the Ministry of Health or GCP
														training institution;
														e) Participant information sheet and volunteer letter (Form No. 09 in the Appendix III hereof);
														g) A record on scientific and ethical assessment prepared by the internal Biomedical
														Ethics Committee;
														h) Label of the drug prescribed in the Circular No. 01/2018/TT-BYT dated January 18,
		Document	In Chinese	Documents in	English (all	Indonesian	In principle,	Protocol and	Documents to be submitted	English. For	English	Only	Thai and/or	2018 of the Minister of Health. Vietnamese or English language
		Language	III Omnese	English.	documents)	or English	all	consent form	to clinical trial institutes are	those	Liigiioii		English	violatiliose of Eligibili laliguage
		(acceptabilit		<u>Patient</u>	ICF:	g	documents	should be	acceptable in English or	intended for		synopsis		
		y of English		<u>information</u>	necessary to		must be in	translated into Korean.	Bahasa Melayu.	study		and any		
		document)		and patients consent form	translated into		Japanese	However,	In cases where supportive documents is not originally	subjects,		documents to subjects		
				in <u>both</u>	local language to		language	Acceptability of	in English or Bahasa	English and/or		to subjects should be in		
				English and	particular			the document	Melayu, a copy of the	vernacular_		Chinese.		
				Chinese or in	area.			can vary dependent on	document in its original language, accompanied by	language				
				Chinese only.				reviewers.	authenticated translation in					
								Also phase I	English or Bahasa Melayu					
								except FIH can be submitted in	shall be submitted.					
								English	[Malaysian Guideline for					
									Application of CTIL & CTX,					
									§4.6.2]					

Item Contents	Detail o		China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
	Exampl													-
Requirer of domes clinical of for NDA application there is foreign of the second secon	ment Necess Stic Not-nec data -Necess PK / he spin, if SbjNecess	sary or cessary sity in ealthy ssity in data	China RDPAC/PhIRDA Chinese PK data is required by CDE to support China NDA/BLA, which can be generated prior or in parallel with phase 3 depending on the situation. Usually China joins global/regional MRCT, which indicates the consistency in drug response (i.e. efficacy and safety) between Chinese and overall population. If conditional approval is agreed by CDE, limited Chinese data can be used to support NDA/BLA and post- marketing commitment is required.	Hong Kong HKAPI Not necessary.	Necessary waiver for clinical trial in Indian population for approval of new drugs, which have already approved outside India can be considered only in cases of national emergency, extreme urgency, epidemic and for orphan drugs for rare diseases and drugs indicated for conditions/diseases for which there is no therapy (Office order dated 03.07.2014) Further, as per the provisos to Rule 122A(2) & Rule 122B(3) of the Drugs & Cosmetics Rules, 1945, the requirement of submitting the results of local clinical trials may not be necessary if the drug is of such a nature that the licensing authority may, in public interest decide to grant such permission on the basis of data available from other countries. Further, the submission of requirements relating to animal toxicology data may also be modified or relaxed under the DCR in case of new drugs approved and marketed for several years in other countries and adequate published evidence	Indonesia IPMG Generally, Indonesian patient's data requested which indicates similarity in drug response (i.e. Efficacy and safety) with foreign data for drug which is used for family planning programme and other drugs based on request from Authorized body, for example public health programme for TB, etc	Japan JPMA In principle, PK in healthy Japanese sbj and P2b data in Japanese patients are requested.	Korea KPBMA/KRPIA Foreign data is acceptable. But bridging data in Korean should be generated.	PhAMA Not necessary	Philippines PHAP Local clinical trials for NDA approval of imported products are not mandatory.	Singapore SAPI Not necessary	IRPMA NCE has to submit Bridging Study Evaluation package before or simultaneously with NDA. If BSE successfully waived and at least 2 of 10R countries has approved (2 CPP), foreign data package can be accepted and no need to perform domestic study. If a bridging study is required, local PK or clinical data is required.	PReMA Not-necessary	Not necessary for certain cases: The clinical data document must cover the analysis, justifications of Asian ethnic factors on the safety and efficacy of the drug to allow extrapolation of the clinical data on Asian population. (source: the latest Draft Registration Circular) (awaiting new Registration Circular to be issued)
Accepta of foreign clinical crials for NDA	n condition	onal ements, imple ity in ?	"Technical Guidelines for Acceptance of Overseas Drug Clinical Trial Data (No.52 of 2018)" was released by NMPA on Jul 10, 2018. Complete acceptance: overseas data are authentic and credible, and meet the requirements of ICH GCP and inspection requirements for drug registration; overseas data support the evaluation of efficacy and safety of target indications; there are no ethnic sensitivity factors influencing the efficacy and safety. Partial acceptance: overseas data are authentic and credible, and meet the requirements of ICH GCP and inspection requirements for drug registration; overseas data support the evaluation of efficacy and safety of target indications, but there are ethnic sensitivity factors that influence the efficacy and safety. The applicants should conduct corresponding targeted clinical trials. Rejection: there are significant problems in the authenticity, integrity, accuracy and traceability of the overseas clinical trial data, and the overseas clinical trial data, and the overseas clinical trial data are not sufficient to support the evaluation of efficacy and safety of target indications. The applicants should conduct systematic clinical trials in China in accordance with ideas of innovative drug research and development so as to support the drug registration application in China.	Yes (for NCE products). Not required for generic products.	regarding the safety of the drug is available. Subject to the above, Foreign Clinical data can be a supportive document, however Indian data (Phase III) is mandatory.	Acceptable, if the clinical data following GCP and the result based on evaluation of safety and efficacy is good.	Acceptable if the similarity in PK/PD is indicated.	Acceptable; in case of similarity on S&E or PK/PD between Korean and foreign data (bridging study).	Foreign clinical data for NDA is accepted currently.	Acceptable if the similarity in PK/PD is indicated.	Yes	The following drug items are subject to a bridging study assessment: 1. New chemical entities (NCE); or 2. Genetically engineered drugs, vaccines, plasma derivatives of new molecular entities, and allergen extracts of new molecular entities	Yes	Yes, if: The clinical trials on drugs, clinical data included in clinical documents must be in line with guidelines of ICH, Vietnam Ministry of Health or other organizations recognized by Vietnam (including guidelines of international organizations of which Vietnam is a member, guidelines of the reference regulatory authorities. If the trials are conducted before the issuance of the above-mentioned regulations, guidelines on drug development research, clinical data from such trials shall be acceptable for dossier evaluation. If lacking in supporting data or justifications of Asian ethnic factors on the drug safety and effectiveness to allow extrapolation of the data on Asian population: require a bridging study in Vietnam according to ICH-E5 guidelines. (source: the latest Draft Registration Circular)

Item	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
	Required number (or rate) of local subjects in pivotal clinical studies for NDA approval	Please explain for both local and multination al clinical trials, if necessary. ex. totally around 100 ex. 1/5 of all subjects in multi- national studies	RDPAC/PhIRDA The total subjects' number depends on the trial design and the needs of statistics. According to China MRCT guideline issued on Jan 30, 2015, the consistency in drug response (i.e. efficacy and safety) between Chinese and overall population shall be showed. The Chinese subject number are calculated to meet the consistency evaluation. In addition, considering different disease prevalence and overall development plan, CDE may have requirement on the fixed percentage (e.g. 15%) of Chinese subjects in overall population. In general, sample size needs to discuss with CDE at pre-IND communication.	HKAPI Not specified.	P-I: 1-2 centers. At least 2 patients. P-II: 3-4 centers. At least 10-12 patients at each dose level. P-III: a. The drug already approved/marketed in other countries: at least 100 patients distributed over 3-4 centres. b. The drug is a new drug substance discovered in India and not marketed in any other country: at least 500 patients distributed over 10-15 centres. (According to draft guideline on Clinical trials and New Drug Approval 2011 - 2012) Currently DCGI asks for 200 patients or more for Phase III studies for the drug approved/marketed in other countries depending on the prevalence of disease and therapeutics area. (According to draft guideline on Biosimilars: Annex 11) There is a provision to consider 100 patients for Phase III and 200 patients for Phase IV trials or a combination of 300 patients for both Phase III + Phase IV trials combined.	IPMG Local clinical trial is needed for new drugs for family planning programme, TB drugs, and others drug based on request from Authorized body.	JPMA Evidence of consistency in drug responses among Japanese and foreign patients in multi-regional clinical trials based on ICH E17 is requested.	KPBMA/KRPIA No definite requirement. For both local and multinational clinical trials, statistically meaningful number of subject is needed.	PhAMA N/A	PHAP There is no required number of local subjects in clinical trials for NDA approval.	SAPI N/A. But in the HSA CTC application, applicant has to declare expected number of subjects to be enrolled from each site.	IRPMA It is request to show the consistency in drug response between Asia population and Caucasians in multi-national clinical trials. For this purpose, at least 15-20% of all subjects is hopefully to be Asian population. As for NDA approval, it was divided to two situation. Non-CPP: Early clinical development in Taiwan, Ph 1+ Ph 3 or Ph 2+ Ph 3.Taiwan patient No. for Ph1 study : ≥ 10, for Ph 2 study: ≥ 20, for Ph3 study: ≥ 80. One-CPP: One of Ph 1, Ph2 or Ph3 study in Taiwan. Taiwan patient No. for Ph1 study: ≥ 10, for Ph 2 study: ≥ 20 or 10%, for Ph3 study: ≥ 80 or 10%, or Multinational Ph3 study: total sample size ≥ 200 then Taiwan No. ≥ 30 or 5%, total sample size < 200 then Taiwan No. ≥ 10.	PReMA Not-necessary	PG N/A
Clinical trials	Practicable number of clinical centers or sites in the country	# of sites with facility of clinical trials Is there any license system for clinical study site?	Revised Drug Administration Law (draft) was issued for public comments in Nov. 2018. Clinical trial site filing system is substitute for licensing system.	Practicable no. of clinical study sites not specified; No license system for clinical study sites; however, the clinical study sites are usually university or government hospitals.	More than 1000 sites	It is around 50 clinical center.	Clinical trial can be initiated in many study sites. No license system for clinical study site.	Certified sites by MFDS: 189 sites(DEC. 2018) Since 250CT2018, all samples in clinical trials should be tested in certified labs by MFDS. The certification process is still in progress.(DEC2 018)	The CRC has a network comprising of 33 centres in MoH hospitals, collaborations with 5 Private hospitals' and affiliations with 3 University hospitals, plus access to 120 other MoH hospitals	Clinical trial can be initiated in any study site so long that an ethics committee exist in the site that is accredited, or is ongoing accreditation by the Philippine Health Research Ethics Board (PHREB).	There are 13 public hospitals and 16 private hospitals which can conduct clinical trials.	All medical centers or teaching hospitals are qualified to conduct clinical trials in Taiwan. It's around 104 centers/teaching hospitals. There are 64 IRBs which is qualified by TFDA. https://www.cims.tw/ch/taiwan_irbs	20 officially recognized sites (IRB/EC site)	Practicable no. of clinical study sites not specified; No license system for clinical study sites; however, the clinical study sites are usually university or State hospitals.
	IRB system for clinical trials	Installation of IRB/EC in sites Is there National IRB?	CPC&SC issued the "Opinions on deepening the reform and encouraging the innovation of drug and medical device (No.42)" on Oct.8, 2017. Regional Ethnic Committee will be established, to guide the EC review work in the sites and entrusted by sites who don't have the EC to conduct the EC review work.	Yes. An IRB for each cluster of hospitals.	Independent Ethical Committee (IEC) & Institutional Ethics Committee No National IRB All EC needs to be registered at CDSCO (Indian Regulatory Authority) and there is periodic renewal of registration (e.g. every three years)	There is National IRB system.	Institutional IRB.	IRB should be installed in each investigational site. There is no national IRB.	The institutional review board (IRB) structure in Malaysia depends on the location or type of facility conducting the research. A Central Ethics Committee called the Medical Research and Ethics Committee (MREC), reviews and approves all clinical trials to be conducted at all MOH hospitals as well as institutions without a Local Ethics Committee. Non-MOH hospitals may have their own Ethics Committees, and generally, most university hospitals have their own local IRB/IEC.	Ethics committee of a clinical trial site should be accredited by PHREB.	Singapore has 2 clusters of public hospitals. 1 cluster is under NHG DSRB (National Healthcare Group Domain-Specific Review Board) and the other cluster is under SingHealth CIRB (Centralised Institutional Review Board). For private hospitals, they have their own IRB/EC	A c-IRB (combined IRB) system led by the TFDA started its operation from July 2013. Systems to reduce review periods and to prevent the duplication of inquiries and inconsistencies between IRBs have been adopted. Deliberations are carried out in turn by the 7 major facilities. After c-IRB, the sponsor can receive abbreviated review by each IRB using the results of the c- IRB.	Available Yes, National IRB or Central IRB.	Yes. There are EC both at the Site and on the health authority level

Item	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
110111	Environment	Example	RDPAC/PhIRDA Implied	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA While the	KPBMA/KRPIA KoNect(Korea	PhAMA Malaysia haa many	PHAP	SAPI HSA has set up	IRPMA	PReMA	PG PG
	for	Subject enrollment	permission	The government's policy is to recommend	Clinical trials can be carried out upon approval	<u>Unknown</u>	environment	National National	Malaysia has many inherent qualities that	Clinical trials in the country must be conducted following	an Innovation		In most cases,	Participations in multinational clinical trials are possible.
	conducting	, clinical	system on IND	the implementation of	by the Drug Controller		of clinical trial	Enterprise for	support the conduct of	ICH GCP guidelines.	Office in April		participations	Local regulations are referring
	clinical trials	<u>trial</u>	permission is	clinical trials regardless of the	General of India (DCGI). In		is improving,	Clinical Trial)	clinical trials such as a		2018 to provide		in multinational	to the guidelines of ICH, Vietnam
		network	formally implemented.	phases from the	2013, the government		the number of	KSCD(Korean	multi-ethnic population,		a conducive		clinical trials	Ministry of Health or other organizations recognized by
		system etc	Applicant is	perspective of	decided to demand stricter requirements for		the patients	Society for	which is relatively treatment naïve,		regulatory environment		are from	Vietnam
			allowed to start	industrial development.	conducting the clinical		enrolled per institute still	Clinical	competitive costs and an		that supports		Phase3.	(Source: Article 24 Circular
			the clinical trial if no defined or	There are 2 major clinical research	trials due to ethical		remains low,	Development) : Sponsors,	established healthcare		the		Inter-facility clinical trial	<u>29/2018/TT-BYT)</u>
			questioned	centers under the	problems, etc., the number		and, therefore,	CROs, CRAs	infrastructure.		development of		network has	
			<u>opinion</u>	umbrellas of 2 large	of clinical trials decreased significantly with the		the relatively	14000144	Additionally, there are existing experience,		the biomedical sector, by		been	
			received from CDE within 60	medical universities, and they are	proclamation of new		high clinical	KCROA(Kore an Clinical	facilities, processes,		providing		<u>established</u>	
			WDs after	participating in more	regulations.		trial cost in Japan is	Research	regulations and		scientific and			
			successful	than 1,000			noteworthy.	Organization	manpower in conducting		<u>regulatory</u>			
			paying the registration	multinational clinical trials.			Clinical trial	Association): CROs, CRAs	clinical trials. The current Malaysian		advice for early stage clinical			
			fee.	undo.			networks have		Economic		development of			
				The Phase 1 Clinical			been established to	KACRC(Korea	Transformation Program		innovative			
				Trial Centre of CUHK and the Phase 1			improve	n Association of Clinical	(ETP) targets clinical		therapeutic			
				Clinical Trial Centre of			patient	Research	research as one of its main drivers in economic		products intended for			
				HKU started operations			enrollment.	Coordinator):	growth. Therefore, with		product			
				in December 2013 and the 1st quarter of 2014,			However, except for the	CRCs	an aim to promote and		registration in			
				respectively.			pediatric or	KAIRB(Korea	increase the number of clinical studies in the		Singapore.			
				Data from alinical trials			rare disease	n Association	country, Clinical					
				Data from clinical trials implemented in			areas, the	ot Institutional	Research Malaysia					
				accordance with CFDA			general engagement	Review	(CRM) was established in					
				standards is accepted			and utility of	Board):	2012 with the objectives of effectively increasing					
				by the CFDA at trial implementing facilities			such networks	Investigationa	the speed, reliability and					
				certified by the CFDA			are minimal.	<u>I sites, IRBs</u>	delivery of outcomes for					
Clinical trials				(Prince of Wales					all stakeholders					
liais				Hospital, Queen Mary					involved.					
				Hospital and the Hong Kong Eye Hospital).										
	Prevalence of		GCP is	Yes	Yes. GCP is observed in all	GCP is	GCP is	GCP is	More than 12,000	GCP is observed in all clinical	GCP is observed		A must	Regulated entities of GCP
	GCP in clinical		observed in all clinical sites.		clinical sites.	observed in all	observed in all	mandatory	healthcare professionals and researchers have	sites. Part of the licensing	in all clinical	implementation in all clinical		<u>principles</u>
	centers		Cillical Sites.			clinical studies	clinical sites.		been GCP-trained and	requirements for CROs and Sponsors is compliance to GCP.	studies	trials is		1 Every trial facility shall conduct
									certified.	This is verified during		mandatory		the clinical trial according to the
									The Investigator/PI(s) of	inspection.		since 1997. TFDA has		approved clinical trial outline and GCP guidelines.
									each trial site are required to be GCP	I though a transaction of the		officially		2. DAV shall inspect the site and
									certified with	<u>Likewise, inspection of sites</u> during clinical trials is		become the		classify GCP compliance of the local
									recognition/ approval by	conducted to verify compliance		Regulatory		trial facility. MoH shall publish on its portal the GCP-certified trial facilities
									NCCR, MOH, Malaysia.	to GCP.		Member of ICH on June, 2018.		(Source: Article 7& 11; Circular
														29/2018/TT-BYT)
	Investigators	ex. about 50	Uncountable number of	Yes	Large pool of trained Investigators in diverse	Investigator must have	Large number of physicians in	Uncountable, lots of	There is a substantial pool of trained	Under Part A of the CTA dossier, companies are required to	No info	TFDA regulated	No information (Beware of	All investigators must possess appropriate qualifications,
		physicians	physicians in		therapy areas.	GCP training	Japan	investigators in	investigators. (The	submit the Resumes of the		necessary training hours	USFDA	training, and experience. All
		have been	China.		anotapy arous.	before the trial	oupu	Korea.	number of trained	principal and all other		needed for	blacklist)	investigators involved in the trial
		trained in				and		Mandatory	principal investigators	investigators involved in the		GCP and	,	must have had formal training in
		US/EC				understand the		educational	(Pls) noted in 2016 was around 1365.)	clinical trial.		ethical then gualified to		good clinical practices (GCPs),
						protocol comprehensive		systems exists in Korea.	around 1303.)			conduct clinical		and submit proof that a GCPs course has been completed.
						ly in order to		However, the				trial. No actual		Principal investigator's academic
						conduct the		number of				number of		résumé and copy of the
						trial in		investigators is				investigator to		certificate of completion of GCP
						accordance to GCP. No		not something the				get GCP training.		training course which is issued by the Ministry of Health or GCP
						requirement		government						training institution shall be
						investigator		should						submitted in the application for
						have been trained in		manage or control.						permission for clinical trial. (Source: Article 19.2.dd. of
						US/EC		COTILIOI.						(Source: <u>Article 19.2.ad. of</u> <u>Circular 29/2018/TT-BYT</u>)
	1	<u> </u>	<u> </u>	1	1	, -	1	I	1	ı	1	1	ı	

		Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Investigational drug	Condition of customs procedure	As IND approval system changed to implied permission system, clinical trial notice letter is issued by CDE instead of CTA approval letter, which can be used for Customs procedures and clearance.	Application of Import License based on the approved CTC.	Permission to import of investigational product shall be obtained by applying for a test license. The application should be made in Form 12.	Sponsor request to import unregistered product was to NAFDC. Approval letter for Importation from NAFDC is used for release product in the customs.		Import permit should be gotten from Korea Pharmaceutical Traders Association in advance. Also, certification should be given from Regional KFDA as an "investigational drug".	Clinical trial import license and proper clearance required.	For the importation of each investigational drug product and ancillary materials, an import permit is required following FDA Circular No. 2012-007. This is issued by FDA.	Reference to Guidance on Clinical Research Materials, 2 May 2017	The import permit is issued by TFDA Customs will allow investigational product import into Taiwan within the quantity on the import permit.	Condition of customs procedure - import license, CoA, Air waybill, invoice, License Per Invoice, National Single Window	MOH's DAV is responsible for authorizing the import and export of drugs in Vietnam. According to these sources, IPs for use in clinical trials are categorized as finished drugs without registration numbers. Once the MOH approves the clinical trial dossier, an import permit application must be submitted to the MOH's DAV for approval of the IP in the quantity specified in the clinical protocol. The import permit is valid for one (1) year. (Source: Article 94.1 of Pharmacoutical Law#105)
Clinical trials		Investigational drug labeling (requirements and language)	Chinese label is needed. According to China GCP (2003 version), "only used for clinical trial" should be indicated in the label of investigational drug. In China IMCT guideline, the following information should be included in the label of investigational drug: sponsor name, trial number, kit number, dosage and administration, only used for clinical trial, dosage form, administration way, strength, batch number, storage condition, expiry date etc. Per the draft Investigational Drug GMP issued in Jul. 2018, it has the requirements on the content of label.	IP name: Strength, dosage, storage condition, manufacturer - English or English and Chinese	"For Clinical Studies only" Name or a code number of the study Name and contact numbers of the investigator Name of the institution Subject's identification code	In Indonesia language for clinical trial in Indonesia. In Clinical trial Multicenter / country English language is acceptable.	Japanese label is needed	1. "For clinical trial only" 2. The name of investigational drugs or identification marking (in case of blind design, both study drug and comparator should be indicated in the IP label), if necessary, formulation, administration route, quantity, assay of active ingredient or potency can be included in the label. 3. The lot number or code number 4. Name, address and telephone number of business/person who received the IND approval 5. The expiry period 6. The storage condition 7. "Keep out of reach of children" except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects. 8. Reference code(clinical trial can be identified) 9. Subject identification number, treatment number, visit number. 10. Name of Investigator (if necessary) 11. directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the trial subject or person administering the product) Language should be in Korean and also should follow KGCP.	The labelling requirements should be in accordance to Malaysian Guideline for Application of CTIL & CTX, Appendix E (Labelling Requirements). The particulars on the outer packaging of the investigational product, or where there is no outer packaging, on the immediate packaging, shall appear in Bahasa Melayu or English.	As mentioned, importation of investigational drug product requires an import permit. The labels of the said product should be in English.	Reference to Guidance on Labelling of Therapeutic Products and Medicinal Products Used in Clinical Trials, 31 Jan 2018, GN-CTB-2-003D-003 https://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPR G/Clinical_Trials/Guidance/HSA CTB Guidance Labelling MP_TP_31Jan2018.pdf Please see page 10. In English	Label has to be prepared in traditional Chinese under PIC/S GMP regulation.	Require product name or random number/subject no., dosage, amount, manufacturer, expiry date and the content of 'this product is used for clinical trial only' in Thai. Comprehensive list. (1) Non-proprietary name or drug code including strengths of active substance(s) (2) Study number and/or study title (3) Batch number (4) In case of self-ministration drug, e.g. home medication, etc., Thai or English instruction on how to use drug, which is understandable by subjects, should be provided (5) Name and address of the sponsor (6) Expiry date or retest date. (7) Storage condition (8) Indicate the sentence "for trial use only" in Thai	Pharmaceutical Law#105) IP must be clearly labeled with the wording: "Products used for clinical trials. Use for other purposes is prohibited." A sample IP with the label in the smallest packed unit must also be included in the clinical trial dossier. Label of the drug shall be according to the Labelling Circular No. 01/2018/TT-BYT (Source: Article 19.2.h. Circular 29/2018/TT-BYT)

Item	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item		Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	<u>Investigatio</u>	<u>Acceptabili</u>	2019: according to the	Not specified.	Not allowed/	We can't use	Use of	It is possible to	If the product used is a non-modified,	If the	The unapproved	It is possible to	Not accept.	For use as reference
	nal drug	ty of the	notification about "one-		<u>accepted</u>	domestically	domestically	use if the	registered product in other country(ies)	internationall	drug can be	use as IMP.		standards/comparator drug in
		use of	time importation of the			unapproved	unapproved	unapproved	but not in Malaysia, approved package	y accepted	used as a			bioequivalence studies; if it is a
		domesticall	reference drug for biological products in			drug as	drugs as a comparison in	drug is the international	insert or document equivalent to	comparator	comparator as			new drug, it shall be used exclusively for the study according
		<u>y</u> unapprove	clinical trials (No 94 of			comparator. Comparator	some cases may	standard drug.	package insert, e.g. summary of product characteristics, can be submitted as	<u>is</u> unapproved	long as its protocol and			to the already approved protocol
		d drug as	2018)' was issued by NMPA			can be	be permitted,	It is_	supporting document in place of	in the	CTC/CTA/CTN			under clause 1 Article 100 of
			on Nov 30, 2018, it is			imported	especially in	recommended	pharmaceutical data and certificate of	Philippines,	have been			Pharmaceutical law.
		comparator	permitted to import the			using special	multi-regional	to have a	GMP Compliance. Approved package	it can be	approved.			(Source: Article 73.1.b of
			reference drug that not			access	clinical trials	Consultation	insert provided should be from the	used	<u>аррготоа.</u>			Decree54)
			launch in China but got IND			scheme (SAS)	(MRCT).	with the MFDS	country where the product is sourced	provided that	Guidelines: GN-			
			approval.			path	However, the	in advance.	from. Please ensure the manufacturer as	relevant	CTB-2-001C-001			
							Authority often		stipulated in the package insert is the	safety	https://www.hsa.			
							requests		same as the manufacturer in the	information	gov.sg/content/d			
							complex		application form. Should the provided	on the	am/HSA/HPRG/C			
							procedures to		package insert does not contain	standard has	linical_Trials/Gui			
							report SAE etc.		information on shelf life and storage	<u>been</u>	dance/HSA CTB			
							Simplification of		condition, it will be sufficient to state the	gathered.	Guidance CRM			
							operating		respective expiry date and storage condition assigned by the manufacturer.		_2May2017.pdf			
							procedures is now under		For comparator product that will be					
							discussion for		modified (e.g. repackaging,					
							the use of		encapsulation), Appendix D2 and					
							domestically		certificate of GMP Compliance (as in					
							unapproved		4.4.15) for the manufacturer involved in					
							drugs in the		the modification should be provided.					
							MRCT.		(Refer to Malaysian Guideline for					
									Application of Clinical Trial Import					
Clinical									Licence and Clinical Trial Exemption)					
trials	Availability of	ex. local	Multi-national CRO is	Yes (domestic	Multi-national	Multi-national	Multi-regional	Please refer to	Yes, local branch of multinational CROs	Multi-national	Available	There are over	There are many	Yes
	multi-national CRO	branch,	available in China, such as Quintiles, ICON, Covance,	and multi- national	CROs like Quintiles,	CRO is available in	CRO is available in Japan	KoNECT site	and locally incorporated CROs are available.	CROs <u>are</u> present in		12 multi-national CRO established	international CRO in Thailand.	
	CRO	many local CROs	ICN, PPD, PRA, RPS etc.	companies).	Parexel, PPD,	Indonesian	іп зарап		avaliable.	the country.		branch office in	manano.	
		CNOS	ICIN, FFD, FNA, NF3 616.	companies).	ICON etc. are	ilidollesiali				the country.		Taiwan. There		
					available.							are less local		
					Indian origin							CROs in Taiwan.		
					multinational							· 		
					CROs are also									
					available.									
	Export of	<u>Availability</u>	According to the	It is possible	It is possible	There are	<u>Biological</u>	It is possible to	Biological Samples Import/Export Permit	Exportation	It is possible to	It is possible to	It is possible to	It is possible to export.
	<u>biological</u>	for export	regulation, if export	to export	to export	restrictions on	samples can be	<u>export</u>	required if the study	of biological	export biological	export biological	export MTA may be	
	sample_	<u>biological</u>	biological samples, after	biological_	<u>biological</u>	the export of	collected after	<u>biological</u>	involves exporting/importing biological	samples	samples if the	samples.	required by IRB.	
	derived	sample_	getting the permission from	samples.	samples with	<u>biological</u>	<u>obtaining</u>	samples.	samples. Quantity of biological samples	derived from	importing			
	<u>from</u> <u>subjects</u>	from subjects	IRB, HGRAC's approval is required as per based on		proper	samples from subjects (No.	informed consent from the		importation/ exportation is needed to be listed	subjects is possible.	country's conditions are			
	subjects	and	"Human Genetic Resource		approval and justification.	657/MenKes/P	subjects in		in the application submission.	possible.	met.			
		procedure	Interim Management		Justinication.	er/VIII/2009).	clinical trials.		Governing Acts and Regulations:		Meeting the			
		overview	Measures"			<u> </u>	It is possible to		- Prevention and Control of		conditions of the			
		<u> </u>				Application for	export biological		Infectious Disease Act 1988		importing			
			In practice, need to have			the export of	samples if it is		Prevention and Control of		country is the			
			sufficient rationale to get			biological	included in the		Infectious Diseases Regulations		responsibility of			
			HGRAC's approval to			samples must	signed informed		<u>2006</u>		the applicant.			
			export biological sample.			be made to the	consent		The permit can be applied for					
						Ministry of	document.		through an online application form					
						<u>Health.</u>			with the required documents.					
									A permit for the year will be issued upon					
									approval. The permit needs to be					
									renewed annually.	<u> </u>	<u> </u>			

I to we	Cambanta	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Adverse	ex. SAE:	From 1st May,2018, the SUSAR	Serious and	New Gazette GSR889(E)	<u>Additional</u>	Cases of death by	Death or life-	Death or	According to	Fatal or life-	SUSAR: report to	To FDA: Only Local	Acc.to Decision 62/QD-K2DT dated
	reaction	report to	reporting during clinical trial	unexpected adverse	was published on 12 Dec.	information:	unknown, adverse	threatening	possibly leading	FDA Circular	threatening	Authority within 7	SUSAR, death or life-	June 2, 2017:
	reporting	Authority within 7	should adopt ICH E2A and E2B according to Announcement	events	2014. The rules of free	Sponsor should	events have to be	SUSARs: within	to death SAEs	No. 2012- 007, for fatal	unexpected	days for death and life	threatening related to	CRO, and other relevant organization,
	during clinical trial	days etc.,	on adopting ICH Tier 2	- Fatal/life threatening: no later than 7	medical management and financial compensation on	report serious adverse event in	reported to PMDA within 7 days.	7 days from the moment that the	within 7 days, other SAEs	or life	ADRs: within 7 calendar days.	threatening case,	study product within 7 days, other local	person have responsibility to report AEs/ SAEs:
	Cirrical trial	uays etc.,	Guideline by CFDA	calendar days; submit	122DAB(30 Jan 2013) was	clinical trial which	Cases of death by	sponsor	within 15 days in	threatening	All other serious	within 15 days for	SUSAR within 15 days	a) AE/SAE occurred in VN territory:
			(No.10,2018) issued on 25th	report in 8 additional	amended.	have life	known adverse	recognizes (the	CIOMS-I Form.	unexpected	unexpected	other cause. It is	(from sponsor	- For death or life-threatening SAE:
			Jan,2018.	calendar days	Any report of serious	threatening within	event and	detail	Please refer to	ADRs	ADRs: within 15	same as	awareness)	urgently reported within 7 working
				- Others: 15 calendar	adverse event of death	7 working days	unknown serious	information	Malaysian	(SUSARs),	calendar days.	international rule.		days when having SAE information.
			To guarantee the applicant's	days	occurring in clinical trial,	start from the first	adverse event	should be	Guideline for	reporting is	(See Guidance for		To site IRB/EC: Death	- Other SAE: within 15 working days
			timely reporting of SUSAR during clinical trials of drugs,	NSAE and serious	after due analysis shall be forwarded by the Sponsor to	time known the event, and	have to be reported within 15	additionally reported within 8	Safety Reporting of	no later than 7 days. For	Industry: Safety Reporting		or life-threatening within 7 days, other	when having SAE information In case of additional information on
			the applicant may report ICSR	expected adverse	Chairman of the Ethics	following 8 working	days.	days from the	Investigational	all other	Requirements for		SAE within 15 days	medical happening of SAE, or
			in the format of E2B (R2)	events:	Committee and Chairman of	days to complete	,	first report)	Products for	unexpected	Clinical Drug		(FERCIT)	happening of patients with SAE, or
			before May 1st, 2019. The	- Brief summary at the	the Expert Committee	the report.		Other	more details.	ADRs,	Trials)			change of relationship between SAE
			applicant shall communicate	end of trial	constituted by the Licensing			SUSARs: within		reporting is				and investigational product: within 15
			with CDE on timeline for its		Authority as defined under			15 days from the		no later than				working days since the day having additional information.
			submission of E2B (R3) in advance. In order to avoid		rule 21(b) under Appendix XII with a copy of the report			moment that the sponsor		15 days. For expected				b) AE/SAE occurred outside VN
			impact on the construction		to the Licensing Authority			recognizes it		ADRs,				territory (VN is one of countries in
			and use of CDE database, the		and the head of the					reporting is				multi-national CT): All SAEs which
			applicant shall, after it begins		institution where the trial has					part of the				makes trial protocol change, or make
			submitting E2B (R3) reports,		been conducted within 14					<u>regular</u>				trial pause in one country member
			resubmit submitted E2B (R2) reports in the form of E2B		calendar days of occurrence of the serious adverse event.					progress				should be reported to Administration of Science Technology and Training-
			(R3).		While current provisions					report.				MOH, EC of MOH, National center of
			Notice on Issues Concerning		require payment of									ADR and drug information as CIOMS
			"Standard and Procedure for		compensation in cases of									form or appendix 1 of the Decision 62.
			Expedited Reporting of Safety		injury or death of a subject									- Timeline of report: not more than 15
			Data during Clinical Trials of		occurring in a clinical trial									working days since the day having
Clinical			Drugs"3rd June 2018 by CDE		due to the failure of an investigational product to									decision on trial protocol change, or
trials			According to the new		provide the intended									trial pause.
uidis			process/requirement of fasting		therapeutic effect, the									
			report, SUSAR occurred		notification changed this									
			during the clinical trial in		clause with adding									
			China and outside of China		supplementary item. It is									
			should be reported to CDE. For fatal or life-threatening		effective from 12 Jun. 2015.									
			SUSAR, sponsor needs to											
			report to CDE within 7 days											
			after initial receiving SUSAR;											
			for non-fatal or life-threatening											
			SUSAR, sponsor can report to											
			CDE within 15 days after initial receiving SUSAR. If Chinese											
			translation can't be prepared											
			well, sponsor can submit the											
			English report to CDE firstly,											
			then Chinese report can be											
			submitted in the next 15 days.											
	GCP site		Since Dec.1, 2017, clinical trial	Accredited to the sites	Yes	NAFDC will do GCP	After NDA, PMDA	Yes, by the	Yes.	FDA is	Will be conducted	TFDA request	Yes	Yes
	inspection		inspection was changed to	by separate parties.	100	site inspection during	inspects the	MFDS	res.	authorized to	by the HSA	GCP on site	100	100
			conduct based on the review	., ., ., ., ., ., ., ., ., ., ., ., ., .		clinical trial	applicant and 2-4	= 0	Malaysian	inspect sites,	Clinical Trial	inspection for TW		GCP inspection is limited to domestic
			needs.				medical		Guideline for	but is rarely	Branch, on locally	NDA registration		clinical site only.
							institutions based		Good Clinical	conducted.	conducted clinical	purpose studies		
							on GCP.		Practice (GCP)		trials.	after CSR is		
									Inspection]			submitted. For oversea GCP		
												inspection, TFDA		
												and industries are		
												still under		
												discussion.		
_														

Data Slice		,	China	,	India	Indonesia	lonon	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Detail or Example	RDPAC/PhIRDA	Hong Kong HKAPI	OPPI	IPMG	Japan JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Acceptanc	How the	Imported small	Based on the	Specifications	Specification	Specification	Specification and	Both	Specifications and test	To be tested	There is no need to have	Both compendial	Yes.
	e test for	specification	molecule drug APIs	Dased on the	and test	and test	s and test	test methods are	compendial and	methods are determined	according to	acceptance test in Taiwan except for	and non-	With regard to vaccines, antibody containing sera,
	Import	s & test	and formulations		methods are	methods are	methods are	usually set in	non-	by companies, following	approved	vaccine, and plasma produced	compendial	blood derivatives and plasma from human: The
	drug	methods for	(excluding first-time		to be set	following	to be set	accordance with	compendial	monograph standards, or	specifications	products. TFDA will provide	method are	registrant must collect samples for quality control
	arug	acceptance	marketed small		according to	Indonesian	according to	official	specifications	supported with	& test	certification seal after TFDA	acceptable	testing at the National institute for control of
		test of	molecule products)		registered	Pharmacopeia,	JP.	compendium or	are accepted.	appropriate validation	methods	acceptance test. TFDA will issue	accoptable	vaccines and biologics.
		import drugs	will be no longer be		specifications.	USP/NF, BP,	0	registered in-	are decopied.	documents	motriodo	product releasing certificates and		The registrant must submit Test certificate, test
		are set in	subject to QC Testing		Official in	EP, JP.		house		<u></u>		provide i serial sealing label on the		standard and method, certified by the National
		your	by Port Drug Control		pharmacopeia	,		specifications.				individual products.		institute for control of vaccines and biologics as
		country?	Institute at the time of		or in-house									part of the registration dossier
		, , ,	import according to		specifications									<u> </u>
			China National Drug		with validation									
			Administration		data are									
			Announcement on the		available.									
			relevant measures of											
			QC Testing for											
			Imported Chemical											
			<u>Drugs (No. 12, 2018)</u>											
	Pharmaco	What is	All import drugs and	BP, USP, EP	If a DP/DS is	Standard	JP	Standard: KP	The main	Under the Implementing	Pharmacopei	USP/NF, EP, JP, and ChP. are all	USP <u>41,</u> NF <u>36</u>	Standard: Vietnam Pharmacopoeia
	peia	standard	domestic drugs should	and JP.	official in the	Pharmacopeia:	(Japanese	Accepted: JP,	pharmacopeia	Rules and Regulations of	as accepted	acceptable.	and supplements,	Reference (USP/NF, JP, EP, BP, USP, Ph.Eur)
		pharmacope	follow ChP2015.	In-house	Indian	Indonesian	Pharmacope	Ph. Eur(EP),	references are	Republic Act No. 9502,	by HSA are		BP 2018 volume	Pharmacy business establishments and drug
		ia?		specification	Pharmacopei	Pharmacopeia	ia)	USP(NF), BP,	BP and USP.	the FDA recognizes	Ph. Eur.,		1-5 and Addenda,	preparing facilities can apply Vietnam's pharmacopeia or one of the following reference
		What is		for NCE is	a(IP) than	Other accepted Pharmacopeia:		Deutshces Arzneibuch,	Others are JP	USP-NF, official	USP, BP, and JP		the fourth edition of IP and	pharmacopeias: European, British, United States,
		other		also accepted by DOH.	must conform to IP if not	USP/NF, BP,		Pharmaacipee	and EP	Homeopathic Pharmacopoeia of the	JP			International, and Japanese;
		accepted pharmacope		ву воп.	official in IP	EP, JP		Francaise		United States, Philippine			supplements, Thai-	(Source: Article 4
		ia?			than	LI , JI		Trancaise		Pharmacopoeia,			pharmacopoeia II	Circular #11/2018/TT-BYT)
		ex. USP/NF,			BP/USP/EU					official Philippine			volume I part 1	Circulal #11/2010/11 B11)
		JP, EP			Pharmacopei					National Drug Formulary			and supplements,	
		,			a standards					(PNDF), British			the seventh	
					are to be					Pharmacopoeia,			edition of EP and	
Manu					followed					European			supplements plus	
-facturing										Pharmacopoeia,			updated revision.	
-iacturing										<u>Japanese</u>			In addition, the	
										Pharmacopoeia, Indian			latest version of	
										Pharmacopoeia, and any			international	
										national compendium			pharmacopoeia as	
										or any supplement to any of them			announced is	
										<u>or them</u>			accepted.	
	GMP	What is	Chinese GMP 2010	PIC/S has	Indian GMP	PIC/S GMP &	Japan has	As South Korea	The current	Following Administrative	PIC/S GMP	Taiwan is one of the PIC/s member	Thai FDA is PIC/s	Local manufacturers follow WHO-GMP, , or EU GMP
	system	current	version (MOH order 79)	been adopted	as outlined in	WHO GMP	been a	joined to PIC/S	PIC/S Guide to	Order No. 2012-0008, the	requirements	countries since Jan 2013.	country member	standards issued by SRA countries in order to be
	0,000	GMP	(for local	Schedule M	requirements	member of	membership in	GMP for	FDA has adopted PIC/S		Sourcing country drug substance	effective from 1	granted certificate of eligibility for drug
		requirement		manufacturer	of DRUGS		PIC/S GMP	July, 2014,	Medicinal	GMP as its standard.		GMP certificates (original and	Aug 2016.	manufacturing.
		s?		and overseas	AND		since July	MFDS has been	Products and			legalized by Taiwan Embassy) are	, and the second	(Source: Article 3
		ex. PIC/S		manufacturer.	COSMETICS		2014.	prepared a	its Annexes			required in the application of NDA		Circular #35/2018/TT-BYT,)
					RULES,			provision to	have been			and drug substance post-approval		
					1945.			harmonise the	adopted as the			changes (including drug substance		For foreign manufacturers having drugs registered
					Then, these			Korea Good	standard used			license or drug product license), and		for marketing in Vietnam: must submit GMP from
					regulations			Manufacturing	by NPRA to			license renewal.		origin country.
					and			Practice (KGMP)	assess the GMP			The detail requirements of the		Mutual recognition, acceptance of inspection, audit
					guidelines (Schedule M)			Pharmaceutical	conformity of			qualification of sourcing country		outcomes from pharmaceutical regulatory authorities with regard GMP compliance shall be
					were revised			Drugs with PIC/s	manufacturers.			GMP certificates, please refer to TFDA website.		authorities with regard GMP compliance shall be applicable to:
					in order to be			guidelines and	manulaciuleis.			(http://www.fda.gov.tw/TC/siteLis		a) Manufacturers of countries on the MOH-issued
					based on			issued, MFDS				tContent.aspx?sid=301&id=9897		list of countries with which Vietnam has
					WHO-GMP in			Notification No.				&chk=666e6379-8ed5-4983-		international mutual recognition treaty regarding
					2003.			2015-35 in June,				9c21-		GMP inspection outcomes, ICH countries and
								2015. The				553c03d00144¶m=pn%3d1		Australia.
								validation				%26sid%3d301#.WBFY1k3_rIX)		b) Manufacturers belonging to ICH member
								of GMP				Q&A section		countries, Australia and that are inspected and
								certificate is for 3				(http://www.fda.gov.tw/TC/siteCo		assessed as in conformity with GMP by USFDA,
								years from the				ntent.aspx?sid=4601#.WBFYqC		EMA, Australia TGA, Japan PMDA or Canada.
								completion of GMP inspection.				<u>197IU</u>)		(Source: Article 96; Decree #54)
								Givir ilispection.						

		Dotoil or	China	Hong Kong	India	Indonosia	lanan	Koroo	Malaysia	Dhilippings	Cingaporo	Taiwan	Thailand	Viotnam
Item	Contents	Detail or Example	China RDPAC/PhIRDA	Hong Kong HKAPI	India OPPI	Indonesia IPMG	Japan JPMA	Korea KPBMA/KRPIA	Malaysia	Philippines PHAP	Singapore SAPI	Taiwan IRPMA	Thailand PReMA	Vietnam
	CMD								PhAMA		-			PG CMP evaluation
	GMP	Please	1) For local	For overseas	GMP inspection	The manufacturer	GMP compliance	Pre-approval GMP review:	NPRA is a PIC/S	As explained above,	Domestic	PMF registration:	GMP accreditation was	GMP evaluation
	system	describe	drugs, pre-	manufacturer,	will be arranged	which is first time	is a pre-requisite	1) documents (Minimum	member and follows	GMP clearance is	manufacturers	For manufacturing plants located	replaced by GMP clearance.	process 1. Authority announces
		GMP	approval on-site	inspection is	before granting	register export	for obtaining	requirements) -based	the PIC/S Guide to	obtained either through	in Singapore	in PIC/s member countries, it can	The application require for	
		evaluation	inspection will	usually not	the	product to Indonesia should	Product	2) Site inspection.	Good	desktop review (if PIC/S-	are subjected	be applied either by documents	all product application and	decision to set up
		process by	be conducted	required if the manufacturer	manufacturing	provide SITE	Marketing	In case MFDS visits the same	Manufacturing	GMP certified	to licensing	review or by on-site inspection.	sites presented in PIII	evaluation team at
		the	based on the		license and	MASTER FILE	Approval in	site within 5 years for another products and submitting PIC/S	Practice for Medicinal Products.	manufacturer), or	and periodic GMP audits by	For manufacturing plant located in non-PIC/s member countries,	On-site inspection will be required for non-PICs site.	manufacturing site
		authorities.	review needs.	complies with	periodically		Japan (see Pre-			through on-site		•	required for non-PICs site.	2. Manufacturing
		au CMD	NIMDA issued	the Pharmaceutical	The Licensing	(SMF) for GMP	approval	country's inspection report	PRH must provide	inspection (for non-	HSA.	it can be applied by on-site		establishment presents
		ex. GMP	NMPA issued		authority or by	evaluation. After	inspection, GMP).	(contents should be detail	acceptable	PIC/S)	All new	inspection. GMP follow-up:		summary of
		clearance/	the draft of	Inspection Co-	any other	evaluation of SMF,		enough to fulfill MFDS	evidence to show	Faulacelly	overseas			organization, personnel
		accreditation	partial revision	operation	persons to	the NADFC will	GMP inspection	requirement), on-site	that the	For locally	manufacturers	It will be taken every 2-4 years		and activities applying
		required	of DAL in Nov.	Scheme	whom powers	approve to continue		inspection could be waived. (In	manufacturer of the	manufactured company,	will be	depending on the TFDA risk		for GMP
		before NDA	2018, for	(PIC/S) GMP	have been	registration process	manufacturer is	case of sterile product (DS &	product follows an	GMP certificate is	subjected to a	management assessments.		3. Evaluation team
		ex. On-site	domestic drug, GMP inspection	standards.	delegated in this behalf by	of NDA or request site inspection.	performed every five years either	DP), waiter within 3 years, In	internationally	issued through actual	GMP Conformity	Applicants can apply GMP		conducts GMP
		or document	will be combined	For local	,	Before inspection,	,	case of biologics, exemption	accepted standard of Good	inspection.	,	follow-up by document review or		assessment at the production facility. In
		inspection		manufacturer	the licensing		as an on-site	period is maximum 2 years.) Even though MFDS does not			Assessment	on-site inspection (sometime TFDA will proactively request on-		
		ex.	with pre-		authority of	the manufacturer should provide Pre-	inspection or by	visit the site, documents for	Manufacturing Practice (GMP) and		by HSA.	site inspection around 1 year		cases where an
		Acceptability of GMP	approval on-site	or manufacturar	India may		inspecting the	GMP review should be	` ,		Refer to	before the periodic follow-up).		establishment
		certificate	inspection. Currently not	manufacturer without PIC/S	inspect the manufacturing	inspection document for	documents.	submitted.	recognized by the Authority in		GUIDE-20	before the periodic follow-up).		performs one or
		from original	formally enforce.	GMP	•				Malaysia.			Sourcing country GMP		several stages of the
		_	iornally enforce.	certification,	premises of manufacturing	preparation of the site inspection.		In case a major change for sterile products manufacturing	NPRA will perform		GMP Conformity	certificates are mandatory		production process, the evaluation content
		country	2) For import			After inspection, the						documents for PMF registration.		
			2) For import	an inspection	units outside	NADFC will issue		site happens such as reconstruction, extend a	GMP Inspections on facilities in non-		Assessment	documents for PMF registration.		shall cover only the
			drugs, GMP on-	by pharmacist	India on need			T			of an	DMC registration and NDA are		requirements
			site inspection	inspector will	basis.	approved or reject		building, HVAC change, etc.,	PIC/S countries,		Overseas Manufacturer	PMF registration and NDA are		corresponding to one
			started recently.	be conducted at the		to continue		despite of the same site, pre-	unless exempted_ (Refer to Guidance			individual applications and their		or several production
			Some selected			registration NDA.		approval GMP review is	*		(Last update	reviews / approvals are in		stages performed by
			drugs were	company's		The inspection		required	<u>Document</u>		<u>Dec 2018)</u>	parallel. (PMF approval letters		the establishment;
			inspected at	premises within		report from other		3) Supplementary request after	Foreign GMP		latter as Harrison In	can be supplemented before		4. Evaluation team
			foreign site after	2 weeks from		Authorized Health		siteinspection	Inspection)		https://www.h	NDA approval)		meeting with
			license	the submission		Authority can be					sa.gov.sg/con	TI DME I II'.		manufacturing_
			approval.	of a new		consider for Waive					tent/dam/HSA	The PMF checklist "new		establishment to
				application. The		of Inspection to the					/HPRG/Manuf	formats" per different dosage		inform about any
Manu				application will		Manufacturer.					acturing_lmp	form requirements (form		pending items
-facturii	ıg 📗			be considered							ortation Distr	A/B/C-1~C-5) will be		5. <u>Evaluation team</u>
				by the							ibution/Guida	implemented since Jan 1st		prepare and sign the
				committee. If							nce%20docu	2019, TFDA has announced		evaluation form, to
				approved, a							ments%20for	the new format for sponsors'		also be signed by
				license valid for							%20Industry/	reference and preparation in		manufacturing
				1 year will be							GUIDE-MQA-	Aug 2018.		<u>establishment</u>
				granted.							<u>020.pdf</u>			6. Complete the
												The reference:		Evaluation Report:
												https://www.fda.gov.tw/TC/law		(6 4 11 4 7 01 4
												Content.aspx?cid=68&id=2974		(Source: Article 7, Circular
		5.		21 11		- ""								<u>35/2018/TT-BYT</u>)
		Please	In Aug. 2017,	Since the	Annually.	Every month there	Number of on-	In principle, 3 years of	The number of	For local manufacturers,	No data	Overseas inspection in 2018	- Domestic:	GMP periodic inspection
		describe	the draft "Drug	manufacture	For overseas,	are on site	site GMP	inspection frequency for	GMP Inspections	inspection is required		for reference: 35 inspection	Non-sterile drug: every 3	every 3 years, ad-hoc
		frequency/nu	Overseas	license valid for	CDSCO started	inspection to	inspections of	domestic manufacturing	conducted in 2016	prior to opening, with		<u>cases.</u>	years	inspection based on risk-
		mber of on-	Inspection	only 1 year,	inspection of	domestic and/or_	overseas	sites, however this may be	was 470. Of these,	follow-up inspection			Sterile drug: every 1.5 year	assessment
		site	Regulation"	inspection will	Pharmaceutical	overseas	manufacturers in	shortened due to RMP; and	the number of	within the validity of the		The on-site inspections	- Overseas: if needed	(Source: Article 9, Circular
		inspections	was issued for	be made at	firms for import	manufacturers by	FY 2016 was 79.	three years for sterile	inspections on	issued license.		already arranged for 2019 (as	EDAL I	<u>35/2018/TT-BYT</u>)
		to	public	least on annual	registration of	the Authorities.	About 85% are	products and five years for	pharmaceutical			of Dec 6th 2018): 17 inspection	FDA's plan on inspection:	
		domestic/ove	comments.	basis for the	drugs.	Almost Asia	based in Asia.	non-sterile products of	premises was 94.	For foreign		cases.	(Note: The FDA is working	
		rseas		concerned		countries are		inspection frequency at	The number of	manufacturers,			on the update of this	
		manufacturer	In 2018, there	manufacturers.		inspected		overseas manufacturing	GMP Inspections	inspection is mandatory		Reference:	regulation, but not come out	
		s by the	are 33 products					sites.	reported for 2017	for non-PIC/S certified		https://www.fda.gov.tw/TC/site	yet at time of report)	
		authorities.	to be						was 433	manufacturers. Follow-		ListContent.aspx?sid=301&id=	• Routine Inspections ~ 60-	
		ex. number	conducted					MFDS doesn't publicize the		up inspection may be		<u>418</u>	70 plants/year	
		of	overseas GMP					number of inspections for		conducted but is not			Special inspection in	
		inspections	on-site					internal reasons.		mandatory for renewal			special case	
		conducted in	inspections by					Instead, they make open the		of GMP certificate as			And there will be Follow up	
		last year	NMPA.					total number of manufacturers		provided under			Inspection which they are	
								complying with KGMP.		Administrative Order			setting on criteria (may be	
										No. 2013-0022 and FDA			from Risk Assessment)	
								As of 2016, there are a total		Circular No. 2014-016				
								of 418 companies including						
								271(finished drugs), and						
								147(drug substances).						

Itam	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
Manu -facturing	DMF system	Please describe DMF system (or plan for introduction). Is DMF mandatory or optional?	"Announcement on the Matters related to filing and joint review and approval of API, excipient and primary packaging material for drug product (draft)" for public comments was issued in Jul. 2018. DMF register is optional for the following excipients and packaging materials: (1) Non-high-risk excipients included in ChP., USP, EP, JP and BP and the non-high-risk packaging materials which have national standards in place. (2) Excipients, which have a history of being used in food and have national food safety standards in place, are to be used in the oral preparations. (3) Excipients, which have a history of being used in cosmetics and have international or industry standards for cosmetics in place, are to be used in topical preparations (except ophthalmic preparations, preparations by mucosal administration and preparations in direct contact with wounds). (4) Packaging materials, which have evidence of being used in food packages in direct contact with food, are only used in oral solid preparations. (5) Some corrigent, flavors, pigments, pH adjusters, and other pharmaceutical excipients For above 1~5, the following documents shall be submitted in the registration dossiers of drug product: Information on manufacturer, basic product information, information on manufacturing process, specification, COA, notes for applications of product, Authorization Letters of or relevant agreements with enterprises of APIs, pharmaceutical excipients, and pharmaceutical excipients, and pharmaceutical packaging materials. Others should register DMF prior NDA submission. Please pay attention that the Announcement hasn't been finalized till now. Yes, according to the draft of "Jointly review of drug substance, excipient and packaging material with drug product" issued by CFDA	Not specified Not specified	No DMF system exists. (Note: CMC part of application dossier is called DMF, but it does not mean DMF system as in other countries.) API DMF as per ICH CTD is also acceptable.	DMF (open & closed part) of API are needed as mandatory for generic and NCE API.	The submission of Master File (MF) is optional. Drug substance, Intermediate, New excipient, Packaging material etc. are components of the MF.	NCE and API for generics should be submitted DMF since 2002. But all APIs should be registered by 2015, but not completed yet. (Every year, MFDS announced the list of APIs which should be registered.) - orphan drugs, DNA recombinant products, cell culture products, biologics, cell therapies, gene therapies, radiopharmaceuticals, export-only drugs, pharmacologically inactive ingredients (excipients, additives, etc.) are excluded. crude drugs whose pharmacological active ingredient, etc. is not identified Only drug substance(API) is subject of DMF. API for newly registered sterile injection should be submitted DMF since 2017. - Ingredients that fall under the drug shortage prevention drugs classification, and drug substances aimed at providing nutrients (e.g. glucose, amino acids, fatty acids, vitamins, minerals, etc.) are excluded.	DMF is one of the 3 options for Regulatory Control of APIs. Assessment of APIs and Assessment of APIs data and	With the adoption of the ASEAN CTD, maintenanc e of DMF is mandatory but not required for submissio n.	DMF is optional, If a Drug Master File is submitted, then a separate declaration letter issued by the applicant must also be provided to state that the DMF submitted to HSA is identical to that submitted to the chosen reference drug regulatory agency. Annex 12 'Appendix 11' describes the DMF process and documentary requirements for DMF submission	Drug substance DMF is mandatory for NDA approval. DMF dossier can be reviewed during NDA review process or can be applied as a separated application. DMF is required for replacing or alternative sites of drug substance.	Only SMF is required for GMP clearance.	N/A for imported products.
		update reporting required?	material with drug product" issued by CFDA for public comment on Dec. 5, 2017, annual report and change report are needed in the future.				system. Partial change application or notification is required for changes. ICH Q12 is under consideration.	year if the relevant changes are applicable for the subject of annual report						· ·

		Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Contents of	Please	The required	English or	The required	Refer to	The required	For	The labeling	Following	Refer to:	The required	Follow	Vietnamese.
	packaging	describe	contents are	English and	contents are	BPOM	contents are	pharmaceutical	content is	Administrative	GUIDANCE	package label	ASEAN	New Circular on Labelling no. 01/2018/TT-BYT issued by the Ministry of Health on 18 January 2018. (Annex
	label and	required	described in	Chinese,	described in	Regulation	described in	products	stated in Drug	Order No.	ON	contents are	labeling	13)
	language	contents	CFDA order 24.	requirements	rule 96 &	number No.	Article 50 of	including	Regulatory	<u>2016-0008,</u>	THERAPEUTI	described in	requirements	Outer package labels (article 7)
		of	The contents	described in	Schedule D2	HK.03.1.23.0	the	prescription	Guidance	information on	C PRODUCT	Article 20 of	Thai language	For drugs, drug raw materials:
		packaging	should be	Guidelines on	of the Drug	6.10.5166	Pharmaceuti	only, OTC	Document.	<u>labeling</u>	REGISTRATI	"Regulations	required for	1.1 The outer packaging label of a drug must show the following contents:
		label and	written in	the Labelling	and	dated 05	cal Affairs	drugs and	The labeling	materials shall	ON IN	for	- category of	a) Drug name;
		language	Chinese	of	Cosmetic	July 2010	Act.	quasi-drugs,	for	be in English	SINGAPORE	Registration	drug _{. ,} .	b) Dosage form;
		to be		Pharmaceutic	Rules 1945.	related	The contents	the labelling is	pharmaceutic	and/or	APPENDIX 7	of Medicinal	-expiration	c) Composition, strength, weight or concentration of pharmaceutical substances, medicinal materials in the
		used.		al Products	PI and	information	should be in	the	al products are in English	Filipino. The	Points to Consider for	Products."	date	drug formulation; d) Packaging specification;
		ex. refer to guidance			packaging labels should	in packaging	Japanese	summarized indication of	or Bahasa	minimum mandatory	Singapore	The contents of outer box	-special warning	d) Packaging specification, d) Indications, method of administration, contraindications;
		document			be written in	related	language.	efficacy and	Malaysia.	information	Labelling, 1	should be in	wairiing	e) Number of certificate of marketing registration or number of import license (if applicable);
		document			English.	inclusion of		safety that must	Some	for labeling is	Nov 2016.	English and	package	g) Lot number, manufacturing date, expiry date, quality specification, storage conditions;
					Lingiion.	material		be exactly	labelling	provided in	The product	Chinese.	leaflet in Thai.	h) Warnings and precautions;
						origin		same to the	statements	the said	labels, PI	Chinese	lounot in Than	i) Name, address of manufacturer;
						information.		registered/appr	are	administrative	and/or PIL	packaging		k) Name, address of importer (in the case of imported drugs);
								oved	mandatory in	order.	must be in	insert is		I) Origin of the drug.
								product	Bahasa		English. If	mandatory		
								information by	Malaysia, eg		non-English	while English		2. The outer packaging label of a drug raw material (including medicinal materials, traditional medicinal semi-
								the Korean	for "Keep		text is	PI is optional.		finished medicinal materials, semi-finished drugs) must show the following contents:
								Health	medicine out		included in	Any local		a) Name of the drug raw material;
								Authority. This	of reach of		the labelling,	redressing		b) Weight or volume of the drug raw material in the smallest package unit;
								is presented	children"		applicants	activities need		c) Quality specification of the drug raw material;
								through three			must provide	CMO		d) Number of certificate of marketing registration or number of import license (if applicable);
								types of			an official	registration to		d) Lot number, manufacturing date, expiry date, storage conditions of the drug raw material;
								labelling			statement to	the drug		e) Name, address of manufacturer;
								like the			declare that	license and		g) Name, address of importer (in the case of imported drug raw materials);
								following:			the non-	showed CMO		I) Origin of the drug raw material.
								Package leaflet			English text is	information in		2. Labela of controlled drug you materials (including comi finished drugs).
								Container			complete,	the package insert.		Labels of controlled drug raw materials (including semi-finished drugs): Apart from the contents stipulated under clause 2 of this Article, raw materials being pharmaceuticals,
								Carton (outer			accurate and unbiased	iliseit.		medicinal material or semi-finished drugs containing pharmaceutical substances, medicinal materials
								package)			information			belonging to the List of narcotic, psychotropic substances, drug precursors, hazardous drug raw materials,
Manu								The required			and is			hazardous medicinal materials, radioactive drug raw materials, must have outer packaging printed with the
-facturing								information			consistent			wording "Narcotic raw materials", "Psychotropic raw materials", "Drug precursor raw materials", "Hazardous
								including			with the			raw materials", "Hazardous medicinal materials "," Radioactive materials" respectively.
								product name,			English text.			The wording "Narcotic raw materials", "Psychotropic raw materials", "Drug precursor raw materials", "
								lot number,			Information			Hazardous raw materials", "Hazardous medicinal materials", "Radioactive materials" must be printed in Bold in
								dosage form,			provided in			a textbox and on the label's facesheet bearing the name of the drug raw materials.
								name and			the labels			
								address of			should be			4. Where the contents stipulated in clause 1 of this Article cannot be fitted into the outer packaging label, the
								manufacturer or			consistent			contents stipulated in point đ clause 1 of this Article may be summarily presented as follows: indications,
								importer, etc. is			with the			contraindications and other information: see enclosed package insert".
								defined in			information			
								Articles 56, 57,			submitted in			Secondary packaging labels (article 8)
								58, 59, 60 and			the			The secondary packaging label must show at a minimum the following contents: Name of the drawn.
								65 of the PAA			application			a) Name of the drug; b) Lot number;
								and Articles 69, 70, 71, 74,			dossier. Any discrepancies			c) Expiry date.
								75, 76 and 77			should be			ο, Ελριτy uate.
								of the			highlighted			2. In cases where the secondary packaging is made of a transparent material that allows for information on the
								Regulation on			and brought			primary packaging label to be seen through, such secondary packaging does not have to be printed with the
								Safety of			to HSA's			contents stipulated in clause 1 of this Article.
								Pharmaceutical			attention			
								Drugs etc.						Primary packaging labels of drugs, drug raw materials (article 9)
]						Labels of drug primary packaging must show all the following mandatory contents:
														a) Drug name;
														b) The quantitative composition, strength, concentration or volume of pharmaceutical substances, medicinal
														materials in the drug formulation;
														c) Lot number;
														d) Expiry date;
														d) Name of manufacturer.
														2. Labels of primary packaging of drug raw materials
														With regard to drug raw materials that have an outer packaging showing all the contents stipulated in clause 2
														and clause 3 Article, unless they are removed from the outer packaging for retailing, labelling on the drug
														primary packaging shall not be required.
				<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	L	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	1	<u> </u>	

		•				_								
Item	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
Manu -facturing	Contents of packaging label and language													3. With regard to drugs, drug raw materials having no outer packaging, the contents stipulated for outer packaging labels under Article 7 of this Circular must be printed in full on the primary packaging. Format of supplementary labeling (article 10) 1. Supplementary labels must show all the mandatory contents in Vietnamese language that are not yet available or still missing from the original label in accordance with the provisions of Article 7 of this Circular. 2. Where the size of supplementary labels is to small to fit all the mandatory contents stipulated under clause 1 of this Article, some of such contents shall be presented as follows: a) Indications, method of administration, contraindications and other information: see enclosed package insert; b) Cross reference of manufacturing date, expiry date, lot number that are presented on the original label; c) Number of certificate of marketing registration or number of import license: may be left blank but number of certificate of marketing registration or import license (if applicable) must be filled in before placing the drug on the market.

tem	Contents	Detail or Example	China RDPAC/PhIRDA	Hong Kong HKAPI	India OPPI	Indonesia IPMG	Japan JPMA	Korea KPBMA/KRPIA	Malaysia PhAMA	Philippines PHAP	Singapore SAPI	Taiwan IRPMA	Thailand PReMA	Vietnam PG
	Bar code	Please	"Guiding Opinions of the State	Not required	For product	New Regulation	The contents	MOHW Notification No. 2013-63 was issued to build the base of	Bar code is	Following FDA	No regulatory	Barcode	No regulatory	Outer
	on	describe	Food and Drug Administration	for product	registration, no	2DBarcode Perka	should be in	distributional information of domestically manufactured or	an optional	Circular No.	requirement on	requirements	requirement for	packaging
	packaging	requirements	on the Construction of Drug	registration.	concern.	BPOM 33/2018 which	Japanese	imported pharmaceuticals by determining identification with	information.	2016-011, the	bar code. It is a	implementati	Bar code	drug, drug
	materials	of Bar Code on	Informationization Traceability	registration.	For supply to	published Dec 7,	language.	barcodes/RFID tag. Except several products, all pharmaceutical	illioilliation.	requirement	internal	on	But some	material sha
	materiale	packaging	System" was issued in Nov. 2018		government hospital:	2018.	languago.	drugs including the imported products must adhere a barcode		for barcode	company	temporarily	hospitals require	print barcoo
		materials and	System Nucleouse III Novi 2010		GTIN barcode is	There are grace		since 2009. There are three codes of GS1 system, which can be		became	logistics	suspended.	barcode	or QR code
		concerned			required	period 5 years for		used on the barcode. And, serial number is included in the		voluntary in	requirement.	опоротност.		Datamatrix
		regulations.			Barcode requirements	identification and		information that barcode contains since 2015.		consideration				code in
					using GS1	grace period 7 years				of the				accordanc
nu-					identification	for authentication.				readiness of				the regula
uring					standards has been	The grace period for				the industry to				route (Aw
					implemented.	both primary and				comply.				issuance
					(Reference: The Office	secondary				Attached is a				new
					Memorandum No: Z-	packaging.				copy of the				Registrati
					16025/02/08-EPW	The regulation for				policy.(Annex				Circular)
					dated 6th May 2011 by	drug, food, herbal				<u>1)</u>				
					MoHFW). For local	medicine, cosmetic								
					Indian market, it is still	& health supplement.								
					not made mandatory.									
	Renewal	Please	IV. To cancel the procedures for	Renewal	Renewal system has	Registration fee refer	Not renewal,	Below documents should be submitted:	Renewal is	Marketing	Reference to	Renewal	There are 3 kinds	MA validi
	system of	describe	checking archives for the	required_	been implemented for	to PP No. 32 Year	but a re-		required	authorization,	"RETENTION	procedure is	of license in	from 3-5
	approved	renewal	renewal of imported drugs. After	every 5 years.	the followings.	2017 regarding Type	examination	Data concerning safety management collected during the	every 5 years	in the form of	OF THE PARELIES	required for	Thailand which	(3 years:
	license	system of	an application filed for re-		1) Import license	and Fee for	system is	Effective Period and action plan	of a product	Certificate of	THERAPEUTIC	approved	are Manufacturing	1 st time
		marketing	registering imported drugs is		(Every 3 years.	registration.	adopted.	a. Data pertaining to the expedited report defined in Article 9 of	registration.	Product Product	PRODUCT ON	license	license, Import	registere
		authorization	accepted, all dossiers shall be		Renewal application	Formedicinal	Drug	the 「Regulation on Safety Information Control of Medicinal Products, etc.]	Renewal	Registration,	THE PRODUCT	(every 5	license and Sale	VN; 5 yea
		manufacturing	transferred to and evaluated by the Center for Drug Evaluation.		should be made three months before the	For medicinal product variation fee	monitoring is required for 8	b. Data pertaining to the periodic data defined in Article 10 of the	needs to be submitted 6	has a validity of five years	REGISTER	years).	license, all of	generics
		license.	Applications for re-registering		expiry of the existing	depend on the	years for	Regulation on Safety Information Control of Medicinal Products,	months prior	and must be	TPB-GN-002-	On-line	which require annual renewal.	renewals MA exter
		ilcerise.	imported drugs that have been		license.)	category range from	NCE drug, 4-	etc.	to registration	renewed. After	000".	renewal	Based on current	is manda
		ex. renewal	accepted before the issuance of		2) Registration	1 M to 12.5 M.	6 years for	c. If reporting history pursuant to the above paragraphs a, b	expiry.	renewal,	000 .	procedure	Thai Drug Act, the	possibilit
		required every	this announcement, including		certificate (Every 3	Renewal fee 5 M.	new	is not available, SOP data shall be submitted.	(NOTE: Pre-	another 5	All registered	(e-	product license is	MA re-
		5 years	those with the opinions on		years. Renewal	<u>rteriewariec e imi</u>	indication/	Data concerning the state of use in foreign countries and the	renewal	years is	therapeutic	submission)	life-long, no	registration
		ex. re-	checking archives for imported		application should be	For Health	administratio	safety-related measures	requirements	granted.	products will	is	requirement of	invalid du
		evaluation	drugs renewal purposes stating		made nine months	Supplement,	n route and	a. Data defined in Article 5.1.7 of the Regulation on	eg for stability	<u>g</u>	remain on the	mandatory	renewal, except	regulation
		system	that there is no need to recheck		before the expiry of	Traditional Med	10 years for	Pharmaceuticals Approval, Notification and Review collected	data at zone		Register,	from 2019	for drug classified	new
		,	the specifications, shall be all		the existing license.)	renewal fee 5 M IDR,	orphan drug.	during the "Effective Period" (but, data defined in Article 6.1.7 of	IVb, GMP		unless:		as narcotics and	Pharmace
			transferred to the Center for		3) Manufacturing	for Quasi product		the Regulation on Biological Drug Approval, Notification and	inspection,_		a) The		psychotropics	I Law.
			Drug Evaluation for review and		license (Every 5 years.	renewal fee 2.5 M		Review in the case of biological drugs, etc., and data defined in	API		registration is		shall subject to	(effective
			approval. The decisions-making		The license will be	IDR.		Article 6.1.7 of the 「Regulation on Herbal(oriental) Medicine	registration,		suspended or		renewal every 5	Jan 2017
			on various temporary import		expired if the renewal	Health supplement		Product Approval, Notification and Review in the case of herbal	BE, etc must		cancelled by		years.	
			administrative approvals shall be		applications not made	variation :		drug products (crude drug products)	also be		HSA, or		Product license	
			adjusted from China National		within six months of its	1.Minor with		Quality management data collected during the "Effective	fulfilled.)		b) The		will be	
			Drug Administration to the		expiry)	notification 100,000		Period"			registration is		automatically	
oval			Center for Drug Evaluation on		Marketing	<u>IDR</u>		a. Data falling under "7.3 Product Quality Review"s			cancelled by		withdrawn if no	
			behalf of China National Drug		Authorization is one	2.Minor prior		tated in "Attached Table 1. Good Manufacturing Practices(GMP)			the registrant,		production/import	
			Administration.		time issue, no renewal	approval 200K IDR		for pharmaceuticals under Article 48 of the Enforcement			or		ation every 2	
			V. The "Imported Drug License"		required.	(Traditional Med) and		Regulation"			c) The		consecutive	
			and Pharmaceutical Product			1 M IDR (Health		b. A copy of the effective Certificate of Compliance for each			registrant has		years.	
			License" shall be numbered in a			Supplement)		pharmaceutical issued under the provision of Article 48.2 of the			failed to make a			
			new way. Once renewal and			3.Major variation range from 2 M-15 M		Enforcement Regulation (for imported drugs, a copy of the			payment for an			
			supplementary applications for					effective manufacturing certificate issued by the production			annual			
			imported drugs were approved, they will not be renumbered (see			(Health Supplement) and 500K – 7.5M		country's government or public institution) 4. Matters pertaining to labeling			retention fee within 60			
			annex for specific numbering			(Traditional Medition)		a. Effective container · packaging and attached documents at the			calendar days			
			rules).			(Traditional Medition)		time of Renewal Application under Articles 56 to 58 of the Act			after the			
			rules).			Quasi product		b. Data pertaining to the labeling change history stated in			retention fee			
			China National Drug			1.Minor with		Subparagraph 12 of Attached Table 1 set forth in the Enforcement			due date.			
			Administration & National Health			notification 100,000		Regulation			ado dato.			
			Commission Announcement on			IDR		5. Data pertaining to actual result of manufacture · import during						
			Relevant Matters of Optimizing			2.Minor prior		the Effective Period						
			Drug Registration Review and			approval 500,000 IDR		a. Data of manufacture · import results by year under Article 38.2						
			Approval (2018, No.23)			3.Major 1 M IDR		of the Act						
			- 15510 tul (2010, 110.20)			Renewal is required		b. Supportive data to confirm the exceptional conditions, for						
			Issued May 23rd, 2018			every 5 years		pharmaceuticals falling under Article 21 of the Enforcement						
						<u>- vory o youro</u>		Regulation or Article 3.4 of this Regulation						
								6. Effective certificate of approval or notification of pharmaceutical						

		Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Post	PSUR	Annual PSUR	For NCE only.	PSUR	PSUR	PSUR	< Expedited reporting of safety	PSUR/BPRER	Following FDA	Reference to:	Pharmacovigilance	New drug approval will	Periodic ADR report
	marketing	submission	submission is	PSUR has to	submission is	submission is	submission is	information>	is mandatory	Circular No.	GUIDANCE FOR INDUSTRY	period is first 5 years	be with "conditional	(PSUR, PBRER,
	surveillance	required?	mandatory until the	be submitted	mandatory for a	required only for	mandatory	A. Those who received item licensure,	for NME: 6	2018-012, the	POST-MARKETING VIGILANCE	for NCE drugs. PSUR	approval" requiring	report safety,
	or safety	1	first renewal date,	every 6-	period of four	NCE and certain	every 6	when a foreign government adopted	months once in	conduct of	REQUIREMENTS FOR	should be submitted	Safety Monitoring	effectiveness)
	monitoring	Other post-	and it becomes	monthly for	years.	product if it is	months in the	measures equivalent to marketing	the first 2	local phase IV	THERAPEUTIC PRODUCTS, 1	every 6 months in the	Program for 2 years.	Awaiting issuance of
	program	approval safety	every 5 years after	the first 2	For new drug,	required by HA.	first two years	suspension or recall, or significant	years, and 12	clinical trials is	Nov 2016	first 2 years and	After 2 years, the	new Registration
		requirements?	the first renewal	years of	every 6 months	There is an	and annually	information subject to reporting directed	months once in	required for		annually for the rest 3	application for	Circular)
		ex. Safety	date.	product	for the first 2	obligation to	after two	by the Minister of the MFDS became	the subsequent	products new	This guidance addresses the types	years.	"Unconditional	
		monitoring	Mandatory special	registration	years, and	report all	years.	available, shall report to the Minister of	3 years.	drugs under	of documents to be submitted at the	DOLLD/DDDED	approval" (or SMP	
		program/ monitored	monitoring is	approval, and	annually for	Adverse Events	Use-result	the MFDS within 15 days from the day	Other safety	monitored	point of application for product	PSUR/PBRER	releasing) is needed. Apart of local data,	
		release	performed over drugs within the	annually in the following	another 2 years. May be	(unexpected/exp ected, serious/	survey data should be	they became aware of these developments.	monitoring	release. The said	registration, and during the post- marketing phase of the therapeutic	submission period can be adjusted based on	one of the documents	
		Telease	new drug	3 years.	extended by the	non serious in	included in the	B. They shall report to the head of the	programs may be a	requirement	products (e.g. during variation	global international	required is worldwide	
			monitoring period	o years.	authority in the	Indonesia or	submission.	Korea Institute of Drug Safety and Risk	requirement	rescinds FDA	application review or when new	birthday (IBD) and its	safety data and the	
			as well as drugs		interest of public	foreign	Cubinicoloni.	Management (KDSRM) within 15 days	for special	Circular No.	significant safety issues are	data lock point (DLP)	PSUR for all relevant	
			imported for the		health.	countries) to		from the day they became aware of the	cases eg	2013-004,	identified). Include the following:	within 3 months of	periods will be used	
			first time within 5		(Reference:	NADFC		serious adverse drug reactions	conditional	reinstituting	Records of adverse effects;	drug license collection.	for submission at this	
			years. The		Schedule Y of	PSUR need to		(occasions where they became aware of	registrations.	local PMS	Serious adverse reaction (SAR)		step.	
			monitoring results		the Drugs and	be submitted		the serious adverse drug reactions		following 3000	reporting;		Actually, there is no	
			shall be		Cosmetics	every 6 months		occurred overseas are also included).		patients. The	Risk management plans (RMPs);		PSUR regulation.	
			summarized,		Rules amended	for the initial 2		C. Expedited reporting of safety		requirement for	Periodic benefit-risk evaluation			
			analyzed, evaluated and		in 2005)	years, and		information pursuant to B above shall		RMP and AE	reports (PBRERs);			
			reported as		PSURs due for a period must be	every years for 3 years later		be done through the home page of the KDSRM or by post with relevant		report submission	 Updates on actions taken by other regulatory authority or 			
			required.		submitted within	5 years later		electronic data attached.		remains.	company in response to safety			
			roquirou.		30 calendar			D. Safety information other than the		Attached is a	issues.			
			In addition, safety		days of the last			expedited reporting made pursuant to		copy of the	1.55205.			
Post			annual report is		day of the			above A and B, shall be reported within		said policy.				
approval			requested by		reporting period.			1 month following the end of every		(Annex 1)				
			NMPA.		For conditional			quarter through the home page of the						
					approval, there			KDSRM, or by post with relevant						
			Announcement of		is a case where			electronic data attached. However, if						
			National Medical Products		Phase IV clinical			reporting cannot be made in time for unavoidable reasons, scheduled						
			Administration on		trial imposed.			reporting dates and detailed reasons for						
			Direct Reporting					delay shall be submitted to the head of						
			of Adverse Drug					the KDSRM.						
			Reactions by											
			Drug Marketing					<regular of="" reporting="" safety<="" th="" updated=""><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th></regular>						
			<u>Authorization</u>					information>						
			Holders (No.					A. Those who received item licensure						
			[2018] 66)					for drugs with risk management plans						
			Issued on Sep.					(RMP) prepared, signal analyses, etc. for						
			<u>30, 2018</u>					collected safety information, or benefit/risk assessment results shall be						
								reported regularly to the Minister of the						
								MFDS.						
								B. Every six months for two years						
								following drug approval, and every year						
								for three years after that, and for the						
								duration assigned by the Minister of the						
								MFDS in line with item properties, safety						
								evaluation shall be carried out, and						
								evaluation results shall be reported						
								within two months after the duration						
	<u> </u>]	1	l	l	İ	concerned is over.	l .					

Itom	Contents	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Risk	Please	CDE issued an	One of the	N/A at present	Draft RMP under	RMP document	For improved management and control for known	RMP for New Drug	RMP is	Reference to	The necessary of local	On 20 Apr	Not a mandatory
	Management	describe	electronic	mandatory		consult public	is mandated for	or potential risk of post-approved drug product, a	Products/Biologics:	required for	"APPENDIX 16	RMP will be decided by	2018, the Thai	requirement.
	Plan (RMP)	requirements	publication of	requirements for NCE			NDA as M1.11.	risk management plan (RMP) was introduced from 01-Jul-2015.	i. An RMP or an update, as	submission of	GUIDELINE ON THE SUBMISSION	TFDA during the NDA	FDA announce	The request could
		RMP/REMS.	"Requirements on Format and Content	registration.				New drugs, orphan drugs and drugs for which	applicable, may need to be submitted at any time	NDAs. There's no local	OF RISK	review. RMP protocol will be discussed and finalized	a guideline on RMP for	be given following the decision of
		ex.	of Risk Management	registration.				the Minister of the MFDS deems it necessary to	during a product's life-	format of	MANAGEMENT	between TFDA and NDA	biological	Advisory Council
		Mandatory at	Plan for Marketing					submit risk management plans due to	cycle.	RMP, but FDA	PLAN	applicants.	product list	for the Grant of
		NDA, submit	Application of					occurrence of serious side effects following	ii. RMP or an update will	recommends	DOCUMENTS", 1		announced by	Drug Registration
		up on	Oncology Drug" on					marketing (e.g. valproic acid, isotretinoin,	normally be expected, with	compliance to	Nov 2016.		FDA.	License. Risk
		request from	its website on Sep.					alitretinoin-contained drugs, etc.), drugs	an application involving a	EU format.	All NIDA 4 and			management plan
		the authorities	13, which refers to ICH E2E.					requiring re-evaluation as they are different from the already-approved drugs (for new	significant change to an existing registered product.		All NDA-1 and biosimilar product			for a drug should include the
		addionies	IOII LZL.					composition of effective ingredient, only	iii. A significant change in		applications must			following
			For the initial NDA or					change on contents, new administration route	indication is a change of		have an			information:
			BLA of oncology					and new indication), and drugs for which	approved indication(s) of a		accompanying RMP			- Overview of
			drug in China, RMP					applicants deem it necessary to submit RMP	product where the new		submitted. For other			drugs
			should be submitted					RMP shall be prepared with the following items	treatment target population		application types			- Safety
			to NMPA together with NDA/BLA. When					included: 1. Safety-focused review items	differs materially from the one for which the product		such as NDA-2 or 3, major variation			information
			NDA/BLA approval is					A. Summary of safety data from non-clinical	was previously approved.		application (MAV) or			Pharmacovigilance
			got, MAH should					studies	An updated RMP should		generic drug			Plan
			strictly implement					B. Summary of safety data from clinical studies	always be submitted if		application (GDA),			- Plan of Post-
			the_					1) Limitations of safety data on humans	there is a significant		RMP documents			marketing studies
			<u>pharmacovigilance</u>					2) Patient population for which safety was not	change to the benefit-risk		may be requested by			- Risk minimization
			plan and risk minimization					reviewed at the time of application for item licensure	balance of one or more medicinal products		HSA on a case-by- case basis:			activities - Summary of the
			measures specified					3) Adverse reactions and adverse events that	included in the RMP.		• For NDA-2, the			plan
			in the RMP.					occurred after use of relevant drugs	moidada in the ravii .		request for RMPs			pian
								A) Defined risk requiring follow-up assessment	Submission of RMP for		may be in response			
			RMP is required the					B) Potential risk requiring follow-up	Generics and other		to a new safety			
			dynamic review and					assessment	Products:		concern arising from			
			update, which initial review will be 2 years					4) Defined interactions and potential interactions related to relevant drugs	As a general rule, RMPs for these medicinal		a new route of administration;			
			after drug launching.					5) Epidemiological analysis results for	products are not required		• For MAV, the			
Post			When 5-year renewal					indications and adverse events of relevant	to be submitted. But, it is		request may arise as			
approval			of license, MAH also					drugs	expected that PRH will		a result of a new			
			needs to report the					6) Common actions of similar effective groups	continue to evaluate the		safety concern			
			implementation					with the same pharmacological mechanism	safety of their products on		associated with a			
			status of RMP.					C. Summary of important safety review items requiring follow-up assessment	a regular basis and report any new safety information		new indication that may require			
								2. Efficacy-focused review items	that impacts the benefit-		additional PV			
								3. Pharmaceutical surveillance plans	risk balance or the product		activities and/or			
								A. General drug surveillance activities	information. However, a		RMAs			
								B. Measures to address important	RMP may be requested		• For GDA, a RMP			
								safety/efficacy review items requiring follow-up assessment	when there are safety concerns affecting the		may be required if the innovator or			
								C. Important audit schedule and summary of	benefit-risk assessment		reference product			
								measures to be completed	that require specific risk		has safety concerns			
								D. Post-marketing surveillance plans, including	minimization activities.		that have been			
								Items B and C (drug use surveillance results,			identified to require			
								therapeutic use clinical trials, etc.) 4. Risk mitigation measures			additional local PV			
								A. Manuals for patients			activities and/or RMAs.			
								B. Elements to ensure safe use						
								1) Education for patients who use relevant						
								drugs						
								2) Education for doctors who diagnose and						
								prescribe relevant drugs and pharmacists who						
								dispense and provide medications and instructions						
								3) Secure control systems to make safe use						
								relevant drugs						
								C. Instructions for experts such as doctors,						
								pharmacists, etc.						
								D. Packaging inserts (drafts)						
								C. Instructions for experts such as doctors, pharmacists, etc.						
								D. Packaging inserts (drafts)						
L				<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	5. Drug surveillance methods		<u> </u>			1	
-		-			-					-			-	

Data onot	0.0 0	oononny on and	raieas of IND/OTA, INDA, Official Trials, Mariatacial	ing, and root ap	310101								April 3, 2013	
li a ma	Comtomto	Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Adverse drug	Please	From 1st July,2018, the Post-Approval drug ADR	Serious	Serious	Reporting is	Reporting is	Reporting is	The PRH (product	Reporting is	Reference to	Medical care institutions	Follow	Follow Ministry of
	reaction	describe	reporting should adopt "E2D: Post-Approval	adverse drug	unexpected	mandated for	mandated for	mandated for	registration holders) shall	mandated for	"GUIDANCE FOR	and pharmacies shall,	Guidance for	Health guidance
	reporting	reporting	Safety Data Management: Definitions and	reactions have	adverse	ADR observed in	ADR observed	ADR observed in	inform the HA immediately	ADR observed	INDUSTRY	within seven (7) days upon	Industry Post-	for ADR report.
	after	requirements	Standards for Expedited Reporting".	to be reported	reactions:	post-marketing	in the post-	post-marketing	of any adverse reaction	in post-	POST-MARKETING	knowing of the severe	marketing	
	marketing	of ADR for		as soon as	must be	products.	marketing	products	arising from the use of the	marketing	VIGILANCE	adverse reactions (SAEs) of	Safety	- Patient
		marketed	From 1st July,2019, the Post-Approval drug ADR	possible and	reported to the	1. AE	products	including PMS.	registered product.	products	REQUIREMENTS	death and life-threatening,	Reporting	information
		products.	reporting can follow "M1: (MedDRA)" and "E2B	not later than	licensing	Spontaneous	including PMS.	SAE: within 15	All PRHs must ensure that	including PMS.	FOR	make report and copy to	Requirements	(Initials, gender,
			(R3): Clinical Safety Data Management: Data	15 calendar	authority	serious	Reporting period	days from	a pharmacovigilance	Reporting	THERAPEUTIC	pharmaceutical dealers	for Human	age/date of birth,
			Elements for Transmission of Individual Case	days from	(DCGI) within	unexpected in	of Serious ADR	reported day	system is in place by the	period of	PRODUCTS, 1 Nov	holding permit licenses of	Drug and	weight)
			Safety Reports", From 1st July, 2022, should	date of first	15 calendar	Indonesia, as	is within 15 days	NSAE: within	company and appropriate	Serious	2016.	medicines. If information of	Biological	- Details of AE*
			adopt these Guidelines.	<u>receipt</u>	days of initial	soon as possible,	(or 30 days for	next year Feb	action is taken, when	ADR/AE, ICSR		the report is not completed,	Products	Date of
					receipt of the	not more than 15	expected ADR).	from reported	necessary.	is within 5	Upon becoming	it should be supplied within	Including	onset/latency,
			Announcement on adopting ICH Tier 2 Guideline		information by	calendar days.		day	PRHs are required to	days and	aware of any SARs,	fifteen (15) days.	Vaccines	concise description
			by CFDA (No.10,2018) issued on 25th Jan,2018.		the applicant.	2. AE			monitor and report any	serious one	the company must		(Annex 14)	of AE (e.g. type of
					Serious and	spontaneous			product safety issues that	must be	report the event to	Medical care institutions		rash), severity
			It is recommended that overseas MAHs only		Non-serious	non-serious			arise locally or	reported	the Vigilance and	and pharmacies shall,		Suspected health
			designate one institution or enterprise as its agent		<u>adverse</u>	unexpected in			internationally to the NPRA	promptly.	Compliance Branch	within fifteen (15) days		products
			to specifically undertake the monitoring,		reactions need	Indonesia, report			as well as comply with all		as soon as possible	upon knowing of the other		Brand name or
Post			evaluation and risk control of adverse drug		to be report to	every 6 months.			safety-related directives		within 15 calendar	SAEs except of death and		active
approva			reactions of imported drugs, and a commission		PvPI	3. AE			issued		days. The regulatory	life-threatening, make		ingredient(s),
			agreement should be entered into and between		(Pharmacovigi	Spontaneous			by the Authority.		reporting time clock	report and copy to		dosage form,
			both parties. The agent within the territory of		lance program	serious expected			The timeline for ADR		starts as soon as	pharmaceutical dealers		strength,
			China should also establish an adverse drug		of India) within	in Indonesia, as			reporting differs by reporter		any personnel of the	holding permit licenses of		manufacturer,
			reaction monitoring system and accept		15 days and	soon as possible,			category.		company is aware of	medicines.		batch number, - Administration
			inspections by drug regulatory authorities.		30 calendar	not more than 15			(Malaysian		the SAR.	Dhamasa Misal da alam		
			MALIS are required in this Assessment to		days	calendar days. 4. AE			Pharmacovigilance Guidelines 2nd Edition			Pharmaceutical dealers holding permit licenses of		route
			MAHs are required in this Announcement to submit the annual summary report of adverse		respectively. Other: to be	4. AE spontaneous			2016)			medicines shall, within		- Concomitant health product
			drug reaction monitoring of the last year prior to		reported in	serious			2010)			fifteen (15) days upon		- Anamnesis
			March 31 each year. The writing requirements for		PSUR	unexpected in						knowing of the SAEs of		- Reporter's details
			the annual report will be published on the website		POUR	foreign countries,						medicines, make report in		Name, profession,
			of the National Center for Adverse Drug Reaction			as soon as						accordance with		place of practice,
			Monitoring, China.			possible, not						regulations.		contact no., email
			monitoring, office.			more than 15						rogulations.		address
			Policy Interpretation of the Announcement on			calendar days								uddiooo
			Direct Reporting of Adverse Drug Reactions by			Saloridar days								
			Drug Marketing Authorization Holders											
			Issued on Sep. 30, 2018											
L	1		100000 011 00p. 00, 20 10	l	l	I.	1	l	I.	l	L	1	l	I

		Detail or	China	Hong Kong	India	Indonesia	Japan	Korea	Malaysia	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
Item	Contents	Example	RDPAC/PhIRDA	HKAPI	OPPI	IPMG	JPMA	KPBMA/KRPIA	PhAMA	PHAP	SAPI	IRPMA	PReMA	PG
	Variation	Is there any	The variations to be	Please refer to	Chemical products:	Regulation of the Head of	Partial change	Pharmaceutical	Malaysian Variation Guideline	Three guidelines	Reference to	(MoHW letter issue date:	As per ASEAN	Yes. As ASEAN
	guideline	guideline	approved or filed	the Guidance	In case major change,	National Agency of Drug	application should	Affairs Act, Several	For Pharmaceutical Products	exist for post-	"GUIDANCE ON	2018.8.6, per 1071405651)→	Variation	harmonization.
]	document for	are listed in Drug	Notes on	approval is needed	and Food Control No 24,	be submitted for	notices and	(Apr 2013)	approval changes:	THERAPEUTIC	the public comments has	Guideline	
		post-approval	Registration	Change of	within 30 days by	year 2017 (Annex XVI):	approval of	Guidelines exist.	This guidance document is	1. FDA Circular	PRODUCT	been collected within 60	(AVG).	(Awaiting
		changes?	Regulation order	Registered	submission of variation	Criteria and Procedure of	changes. For	One of the several	adopted from the ASEAN	No. 2014-008	REGISTRATION	days since announced, but		issuance of new
		If yes please	28.	Particulars of a	application. For minor	Drug Registration,	minor changes,	Guidelines is	Variation Guideline for	2. FDA Circular	IN SINGAPORE	final is not effective yet (as of		Registration
		show the title.	Meanwhile,	Registered	change, it should be	1.Major Variation	the notification	"Regulation on	Pharmaceutical Products 2012	No. 2014-008-	TPB-GN-005-	<u>Dec 2018.)</u>		Circular)
			Guideline for	Pharmaceutical	notified to the	2.Minor Variation	system can be	Pharmaceuticals	incorporating Malaysia's specific	<u>A</u>	005"; Chapter F	The draft amendment on		
			Variations of Post-	Product/Substa	authorities within 30	3.Minor Notification Do	applied.	Approval, Notification	requirements.	3. FDA Circular	Post-Approval	partial articles of "Review		
			Marketing Chemical	nce, issued by	days.	and Tell	Scope and	and Review".	Malaurian Wariatian Quidalian fau	No. 2016-017	Process.	Regulations for Registration		
			Drug Products has been implemented.	the Drug Office, Department of	(See Drugs and Cosmetics Rules,		handling of these		Malaysian Variation Guideline for Biologics (Jan 2017)	Requirements and		and Market Approval of Pharmaceuticals"		
			been impiemented.	Health of	1945)		changes are stipulated in the		Biologics (Jail 2017)	process is similar		(1). Since TFDA will		
			CFDA issued the	Hong Kong.	1340)		Pharmaceutical			to ASEAN		implement the e-submission		
			guideline for the	l nong rong.	Biological products:		Affairs Law and			Variation		system (EXPRESS) since Jan		
			study on the		LEVEL I - Supplements		several notices.			Guidelines, with		2019, so if the sponsor apply		
			variation of		(Major Quality					additional country-		the submission via e-		
			manufacturing		Changes);					specific changes		submission platform then		
			process of post-		LEVEL II - Notifiable					and requirements.		only original license should		
			marketing chemical		Changes (Moderate							be provided for TFDA actual		
			drug on Aug. 21,		Quality Changes)					Attached are		stamp approval, other		
			2017.		LEVEL III - Annual					copies of the said		original documents can be		
			([2017]No.140)		Notification (Minor Quality Changes)					policies.		kept at sponsor side. The renewal, withdrawal,		
			CDE issued the		(See Guidance for							variation have been		
			draft guideline for		Industry: Post approval							implemented as pilot run in		
			variations of post-		changes in Biologic							2018.		
			marketing biological		Products – Quality,							Reference:		
			products for public		Safety and Efficacy							https://www.fda.gov.tw/TC/sit		
			comments in Sep of		Documents)							eContent.aspx?sid=9922		
			2017, not formally											
			implemented.									(2). The legalization of A10		
Post												countries CPP might be		
approval												waived based on equal		
арріочаі												standard among A10		
	Post		Post marketing	Not required	It shall be based on	No conditional approval	The Authority		Post marketing clinical trial is	Companies are	No requirement	countries. For those post marketing	Active	No, but Phase 4
	marketing		commitment shall	Not required	the condition	in Indonesia. We need to	may request		not a standard approval	required to	No requirement	clinical trials used approved		can be requested
	clinical		be discussed and		mentioned in New	submit completed report	post-marketing		requirement currently.	conduct local		drug under approved	nce for early	by Advisory
	trial as		reached an		drug approved.	for NDA submission	clinical trials as			Phase IV clinical		indication/posology, the	approval drugs	Council on
	approval		agreement with		Generally, all drugs		an approval		(Nevertheless, this could be	trials for new		clinical trials can be	for example	issuance of
	<u>requirem</u>		CDE including the		approved for first		requirement if		requested for special cases eg	drugs, post-		reviewed/approved by IRBs	clinical phase II	marketing
	<u>ent</u>		protocol, sample		time in India are		<u>further</u>		Conditional Registration if	approval following		only without inform TFDA.	registration,	<u>registration</u>
			size, type of trial		requested to conduct		assessment of		deemed necessary.	FDA Circular No.			SMP will be	certificate if
			(RCT, signal arm		post-marketing		efficacy and/or		[re: Guidelines on Conditional	<u>2018-012.</u>			classified by	require further
			trial or patient		surveillance/trial.		safety is deemed		Registration for New Chemical Entities and Biologics, May	For these studies,			risk level of	assessment of
			registry) etc. prior NDA/BLA				appropriate by the Authority.		2018])	FDA recommends			drugs. Monitoring	safety and effectiveness.
			approval.				These requested		2010]]	3,000 subjects, or			period will be	enectiveness.
			арргочан.				trial plans are			10% of total			between 1-2	(draft, awaiting
							included as a			patients for			years depends	issuance of new
							part of the Risk			medicines with			on risk level.	Registration
							Management			very limited				Circular)
							Plan (RMP).			therapeutic				
										indication, as				
										provided under				
										Sec 3.7 and 3.8 of				
										Bureau Circular				
										No. 5 s. 1997				
L														





Strategies to improve access to essential medicines in the SDNs

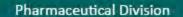
Pharmaceutical Division Health Regulation Cluster



Outline of Presentation

- I. The global and national agenda on access to medicines
- II. Medicines situation
 - Access, Availability, Affordability, supply chain issues
- III. Ongoing reforms and initiatives of the DOH
 - Botika ng Bayan
 - Drug pricing
 - Drug Procurement
 - Supply Chain Management







Sustainable development goals SDG 3. Goal 3. Ensure healthy lives and ensure well-being for all at all ages





































GOAL 3. Target 3.8

Achieve universal health coverage, including financial risk protection, access to quality essential health-care services and access to safe, effective, quality and affordable essential medicines and vaccines for all.



Other SDG targets anchored on reliable access to medicines



SGD Target 3.1

Reducing maternal mortality

SDG Target 3.2

Reducing child mortality

SDG Target 3.3

Preventing major infections and neglected tropical diseases

SDG Target 3.4

Reducing premature mortality from non-communicable diseases (NCDs)

SDG Target 3.5

Prevention and treatment of substance abuse

SDG Target 3.6

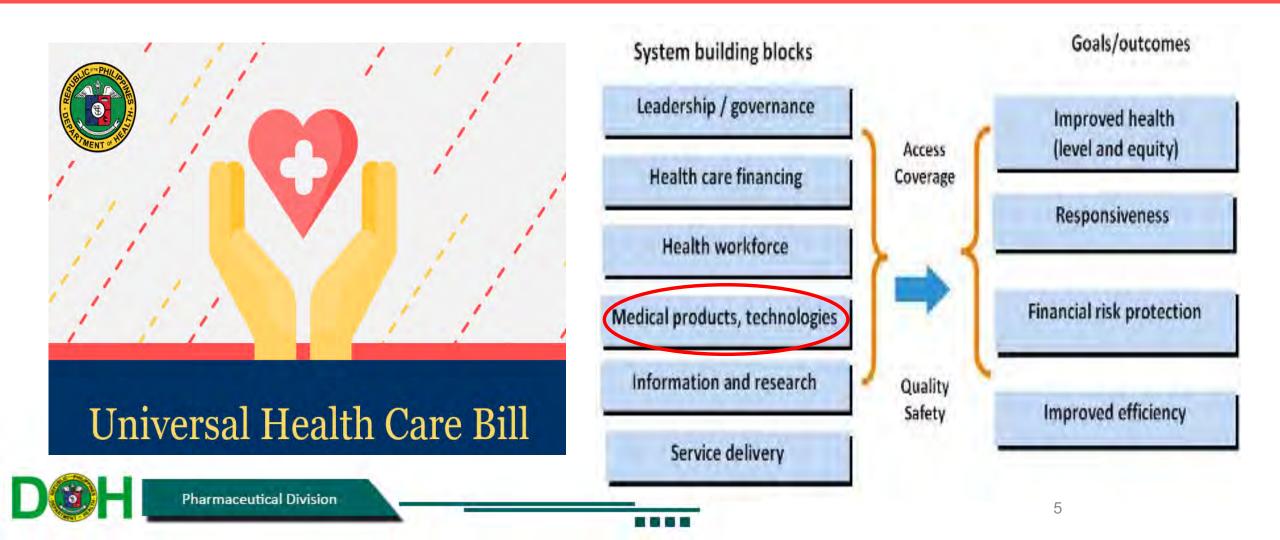
Reducing injuries and deaths from road traffic accidents

SDG Target 3.7

Ensuring universal access to sexual and reproductive health-care services, including for family planning



No UHC without medicines



Philippine Medicines Policy 2018 - 2022

C	Commitment to Safety, Efficacy, and Quality
H	Health Literacy and People Empowerment
A	Availability and Affordability
N	Networking and Partnerships
G	Good Governance, Accountability, and Transparency
E	Ensuring Responsible and Rational Use of Medicines



WHO Roadmap for Access 2019-2023



- 1. Research and development for medicines and vaccines that meets public health needs
- 2. Fair pricing and financing policies
- 3. Application and management of intellectual property to contribute to innovation
- 4. Procurement and supply chain management
- 5. Appropriate prescribing, dispensing and use
- 6. Regulatory systems that ensure quality, safety and efficacy of medicines and vaccines
- 7. Preparedness for emergencies
- 8. Good governance
- 9. Collecting, monitoring and using key data
- 10. Health workforce capacity for access to medicines and vaccines



Key targets and outcomes 2019-2022

Target	Indicator
Increase the availability of essential medicines especially for primary health care to 85% by 2022	Availability of basket of essential medicines for primary care and hospital levels Proportion of public health facilities with basket of essential medicines available on a sustainable basis (no out-of-stock)
Reduce the median consumer price ratio to less than 2X the international reference prices by 2022	Median price ratio of essential medicines compared with prices in the international market
Increase the coverage of functional BnBs as part of SDNs in primary care to 85% by 2022	Percentage of RHUs with FDA licensed and functional BnBs nationwide



High out-of-pocket spending for medicines

Spending on medicines in the Philippines is mostly out-of-pocket where it accounts for at least 85% spending by households



DOH Spending for Medicines

PROGRAMS	FUNDS ALLOTED (Php) 2016	FUNDS ALLOTED (Php) 2017
Breast Cancer Medicines Access Program (BCMAP)	-	87,625,248.00
Colorectal Cancer Medicine Access Program	-	42,946,734.00
Diabetes Mellitus Program	_	179,700,000.00
Emerging and Re-Emerging Disease Program	73,660,060.00	2,079,000.00
Environmental and Occupational Health Office (EOHO)	1,307,755.15	-
Expanded Program on Immunization (EPI)	4,059,639,917.40	7,616,849,250.00
Family Health Office (FHO)	1,172,680,570.78	1,117,251,059.40
Filariasis Program	17,308,048.50	12,679,964.00
Food and Waterborne Disease Program	14,201,670.00	18,367,628.82
Health Emergency Management Bureau (HEMB)	44,009,984.26	52,075,457.64
HIV/AIDS Program	319,011,956.27	425,790,241.39
Integrated Helminth Control Program	29,250,000.00	66,074,452.00
Leprosy Program	21,494,200.00	11,456,106.00
Malaria Program	2,719,982.08	-
Mental Health Program	_	41,259,160.85
Pharmaceutical Division	686,433,877.38	-
Rabies Control Program	449,319,000.00	435,251,600.00
Schistosomiasis Program	50,762,000.00	-
National Tuberculosis Control Program (TB Program)	328,995,326.59	326,251,736.78
Women's, Men's and Children Health Division	195,918,025.36	44,721,422.00
Child Health Development Division/ Integrated	-	
Management of Child Illness Program	1,811,526.32	7,522,440.16
TOTAL	7,468,523,900.09	10,487,901,501.04

Mean % essential drug availability in public health facilities

Facility Level	Mean Percent Essential Drug Availability							
	2009	2011	2012	2013	2016			
RHUs, Health Centers & Level I Public Hospitals	24.8	51.7	53.6	65.9	65.4			
Level II to IV Public Hospitals	25.8	37.8	44.3	41.3	52.8			
All levels	25.3	44.75	48.95	53.6	59.1			



Median Price Ratios of Medicines in the Philippines

Year Conducted		and	Generic Equivalent			
	Private	Public	Public Procurement	Private	Public	Public Procurement
2002	15.95	18.24		8.36- 17.76		
2005	17.28	15.31		5.64	6.40	
2005 Public Procurement			14.19			5.14
2008/09	37.10	30.23		10.76	9.78	
2008/09 Public Procurement			26.33			7.97
2017 Health Facility and Household Survey	22.11	3.52	3.33	3.77	3.31	3.63

Source: Batangan, et al. (2017). Health Facility and Household Survey on Access to and Use of Medicines in the Philippines

Better transparency of drug prices

Generic Name Strength/ Form	100	MGA PRESYO NG GAMOT SA:							
	* Public Hospitals	Private Hospitals	The Generic Pharmacy	Generika	South Star Drug	Watson	Mercury	** Potential Monthly Savings by Choosing the Cheapest Generic Drug	
Anti-Hypertensis	ve								
Amlodipine	10mg Tablet	0.42-38.50	0.66-38.50	1.25	3.25-38.50	7.75-38.50	5.50-38.50	7.25-38.50	Php 1,142.40
Losartan	100mg Tablet	1.96-35.00	2.75-70.00	9.00	9.50-12.50	15.50-31.00	14.50-31.00	15.50-31.00	Php 2,041.20
Enalapril	20mg Tablet	6.50-20.00	9.72-102.51	7.50	11.00	14.00-48.00	14.00-45.00	14.00-45.75	Php 2,880.30
Metoprolol	100mg Tablet	1.45-10.00	1.67-64.80	4.25	2.00-7.00	5.00-39.50	5.00-37.25	5.00-39.50	Php 1,900.50
Anti-Hyperchole	sterolemia								
Simvastatin	20mg Tablet	1.00-45.00	1.76-72.58	5.00	6.50	7.00-36.00	5.00-36.00	10.50-36.00	Php 2,147.40
Rosuvastatin	20mg Tablet	4.20-79.00	10.74-154.80	22.00	22.00-32.00	29.25-92.00	29.25-92.00	22.00-92.00	Php 4,518.00
Anti-Thrombotic									
Clopidogrel	75mg Tablet	1.75-64.25	2.48-175.90	9.00	71.25	9.00-71.25	19.00-71.25	19-00-71.25	Php 5,224.50
Anti-Diabetic									
Metformin	500mg Tablet	0.58-24.79	0.64-39.65	1.25-6.00	1.45-15.00	3.75-15.00	2.75-15.00	3.25-15.00	Php 1,172.10
Regular Insulin	100IU/mL, 10mL vial	154.40- 1,988.00	566.50- 2,352.00	N/A	720.00	700.00-1,331.75	1,340.00	738.00-1,340.50	Php 2,197.60
NPH Insulin	100IU/mL, 10mL vial	197.50- 1,208.00	566.50- 2,807.23	N/A	700.00	755.00-975.00	1,340.50	738.00-1,340.50	Php 2,609.73

In a survey conducted by Wong et. al in 2014, only 2/5 respondents (40%) were offered a cheaper generic alternative by the drugstore staff





Generics share in the market



Increasing competition and more available generics but dominance of more expensive branded generics



New and innovative medicines are out of reach of patients and the national government

O. perce						
Medicine	Indication	Treatment cost per patient (Php)	Annual Estimated Budget Impact (Php)			
Etanercept	Rheumatoid arthritis Psoriatic arthritis Spondyloarthropathy	858,494.00	3. 5 B – 9.4 B (10,912)			
Golimumab		816,000				
Nimotuzumab 50 mg/10 ml solution for IV infusion	Nasopharyngeal cancer	540,014	4.9 Billion (9000 patients)			
Regorafenib 40 mg film coated tablet	Colorectal cancer	1.94 Million	3.8 Billion (1,959 patients)			
Sorafenib tosylate	Liver cancer	1,579,188.00	11.6 B			

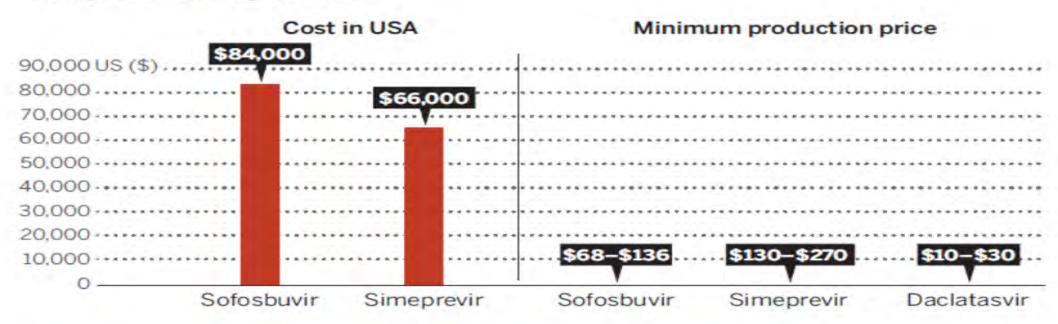
(7,331 patients)

200 mg film-coated tablet

Alternative business models needed for making life-saving new treatments affordable

Costs of new drugs for hepatitis C per person, 12-week course

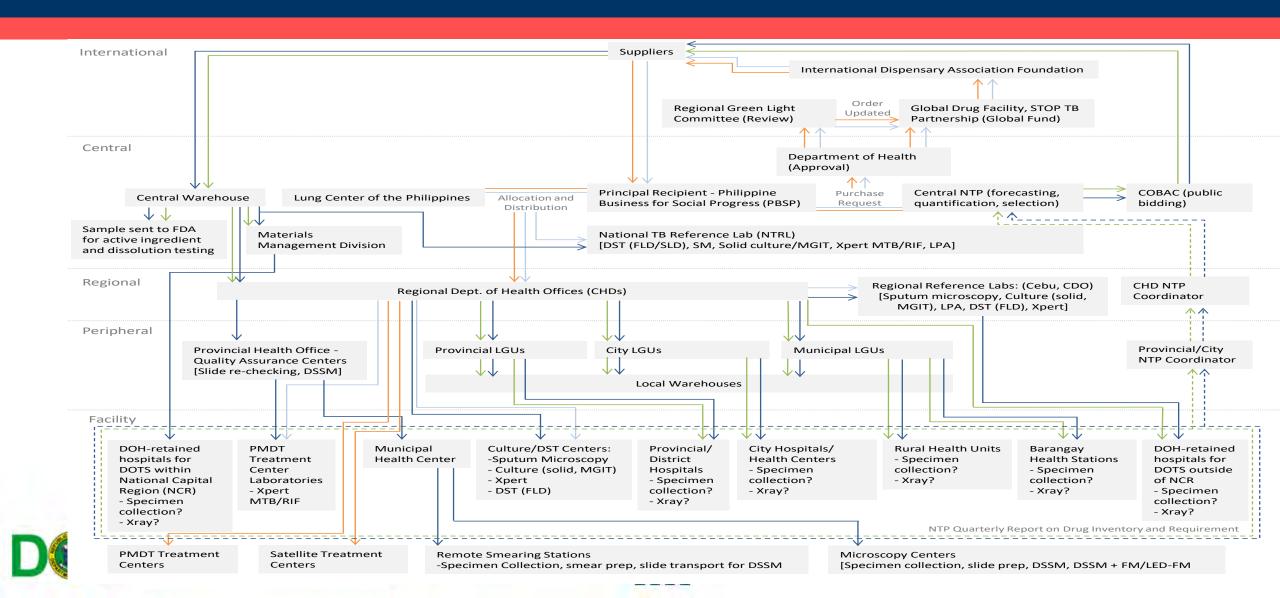
New generation drugs for HCV



Source: Hill A, Cooke G. Science 2014: Vol. 345 no. 6193 pp. 141-142



Slow and fragmented public sector supply chain for national health programs



DOH medicines supply chain

- Delays
- Duplication

Procurement

- Not needs-based
- Push rather than pull

Planning

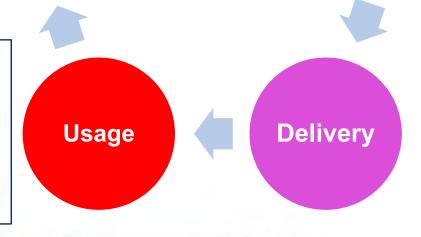
FRAGMENTED

Packed central warehouses

 Stock-outs /overstocking in health facilities

Manual and tedious inventory

- Poor monitoring
- Poor feedback
- To many reporting forms
- Irrational use
- Human resource gaps



Delays

Storage

Poorly coordinated

- External Assessment Reports of EU and USAID on PSCM 2015-2017



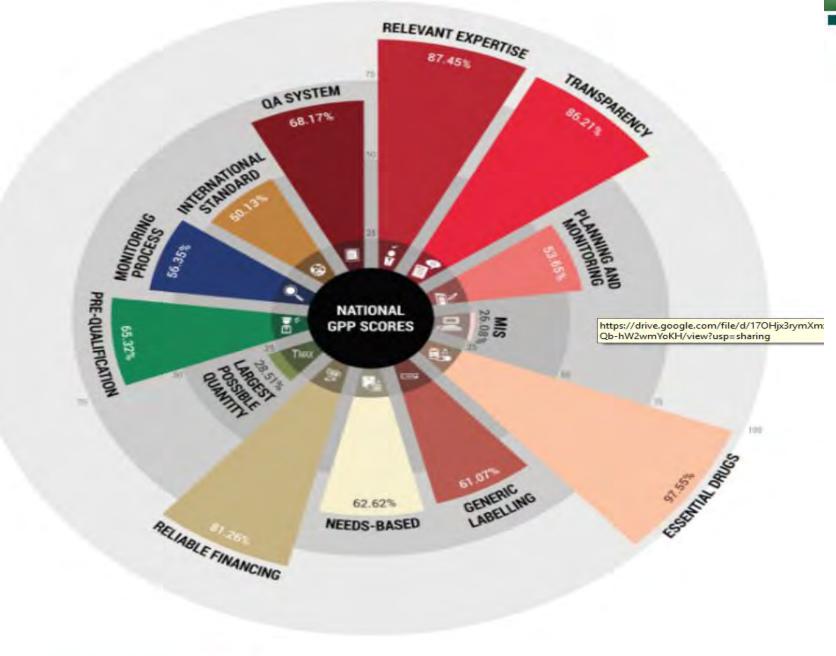
Public hospital medicines supply chain

- Frequent stock outs and bidding failures
- Continued variation in procurement prices (and pharmacy mark ups) which reflect variations and deviations from procurement policies and regulations (Wong et al 2017)
- The loss of economies of scale (with local hospital procurement) compared to a nationwide procurement seems to result in multiple bid failures (EU Assessment Report, 2018)
- Most frequent source of failure of bidding was that few or no suppliers submit their bids because bid proposals are unattractive – small volumes, low prices (Lam, 2018)
- There is considerable risk of various anticompetitive behaviors from suppliers which force the hospitals to declare bid failures and agree to go for alternative procurement options (Lam, 2018)



National Hospital Scores on WHO Good Pharmaceutical Procurement Practices (GPPP)

- poor planning and forecasting
- no medicines information system to track usage/need
- only 1/3 of hospitals conduct competitive bidding and use instead shopping, emergency procurement and consignment to source drugs
- do not procure in the largest possible quantities (multiple biddings in a year)
- low overall score on monitoring of procurement process and supplier performance





(Wong et al 2017)

Challenges in the achievement of universal access to medicines



- Financing
- Rising costs
- Extremely higher drug costs in the private sector



Inefficient public sector supply chain



Inappropriate prescribing and use



Information asymmetry



Reforms and initiatives of the DOH on access to medicines

Revival of the Botika ng Bayan





12 Legacies for Health 2022











Reduce out of pocket expenditures for medicines

BnBs as part of the service delivery network at the primary care level

New features of the BnB



- Integrated management of DOH and LGU medicines
- 2. Trained pharmacy workforce
- 3. Pull system → needs-based
- 4. Free access to additional medicines
- 5. FDA-registered drug outlet
- 6. Compliance with good distribution and storage practice, good pharmacy practice
- 7. Patient medication profiling
- 8. Outreach for GIDAs and Urban Poor
- 9. Improved medicine supply system
- 10. Compassionate/skilled dispensers



How the BnB might evolve



- Contracting of existing private pharmacies
- Core list of essential medicines
- Prices fixed by DOH/PHIC
- Free for poor and vulnerable
- Fixed co-pay for rest of population (i.e. allowable profit + dispensing/counselling fee)
- More expensive but may be offset by risks borne by the private sector
 - expiry/wastage, out of stock, changes in prescribing
- Public-private collaboration in fostering rational drug use
- Performance targets e.g. generic dispensing
- Review past and ongoing pilot projects on Philhealth OPB on cost and feasibility



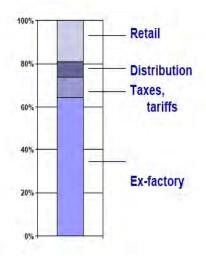
Drug pricing reform



Central price negotiation for high cost medicines



International price reference HTA for innovative medicines



Price regulation

- Setting clear margins at all levels of the supply chain







Foster competition throughout the market

Further promoting transparency in the entire value chain and fair pricing initiatives at the regional and global levels



Drug price negotiation

Drug Selected: Trastuzumab 150 mg Lyophilized Powder

Drug Price Reference Index:Php 38,272.00

8.1 Cytotoxic drugs

Facility Name	Acquisition Cost	Quantity	Brand Name	Manufacturer	Supplier
Cobac	13,000.00	6,100	Herceptin	F. hoffmann - la roche Itd.	Zuellig pharma corporation
Baguio general hospital and medical center	38,272.00	7	Herceptin	F. hoffmann - la roche ltd.	Zuellig pharma corporation
National kidney and transplant institute	38,272.00	15	Herceptin	F. hoffmann - la roche ltd.	Zuellig pharma corporation
East avenue medical center	38,272.00	30	Herceptin	F. hoffmann - la roche ltd.	Zuellig pharma corporation
Quirino memorial medical center	38,272.00	39	Herceptin	Roche	Zuellig pharma corporation
Jose r. reyes memorial medical center	38,272.00	100	Herceptin	Roche diagnostics gmbh	Zuellig pharma corporation

Procurement reforms

- Pooled procurement and/or group purchasing
 - high cost patented drugs may be procured at the central level for efficient pricing
 - small hospitals may partner with bigger hospitals on group purchasing
 - Regional or interlocal health zone
 - Long term: transfer of PPPI to DOH as procurement arm for government hospitals
- Create a scorecard on GPP to track the performance of hospitals
- Hospitals may implement an ordering agreement to take advantage of bulk procurement and procure drugs at lower costs
- Explore framework contract agreement to ensure long term competition and availability of supplies
 - several suppliers, same quality/price, direct-to-site delivery



Executive Order on Pooled Procurement of Essential Medicines

Objectives:

- To improve the efficiency of government drug spending as a whole
- To maximize economies of scale and expand the reach to more patients
- To procure the same medicines at the same price across all government agencies
- To ensure a sustainable supply of essential medicines throughout the country

DOH-Retained and Government Hospitals

- DOH-Retained Hospitals
- Provincial and District Hospitals

Local
Government
Units

- Provincial Governments
- City Governments
- Municipal Governments



Pharmaceutical Division

Reforms on supply chain management

- Creation of the Supply Chain Management and Procurement Cluster to improve logistics management and last mile delivery to health facilities
- **Updating of the quality standards** for the government tenders on medicines (November 2018)
- enhanced FDA post-marketing surveillance, risk-based product testing, supplier performance monitoring
- Addressing drug shortages. Development of rapid detection and response system to address recent reports of drug shortages
 - phenobarbital, bupivacaine, methotrexate, protamine sulfate, rabies vaccine etc
- Facilitated importation of affordable medicines for government programs when needed



Percent of health facilities with no stock-out of essential medicines 2018

	Quarter 1 2018	Quarter 2 2018	Quarter 3 2018	
HPN/DM Compacks (RHUs)	91%	91%	79% ↓↓	
Family planning (RHUs)	83%	85%	82% ↓	
National Immunization Program	74%	68%	66% ↓	
Micronutrients	63%	63%	61%	
TB Drugs	71%	70%	61% ↓↓	
Insulin (RHUs)	71%	75%	56%↓↓↓	
Mental health drugs (Hospitals/RHUs)	65%	70%	44% ↓↓↓	
STI/HIV AIDS Drugs	98%	69%	73% ↓↓	
Breast cancer drugs (Hospitals)	88%	70%	76% ↓	
Childhood cancer drugs (Hospitals)	74%	80%	76%	

Hospital reforms on supply chain management

- Train hospital Therapeutics Committees and pharmacists on supply chain management
 - GPP and GDSP standards
 - Forecasting, quantification and procurement planning
 - Inventory management
 - Pharmacovigilance
- Develop tools for DOH and hospitals to better track expenditure, consumption, inventory/logistics and patterns of use (with KMITS assistance)
 - E-prescription, e-procurement, online ordering, track and trace systems



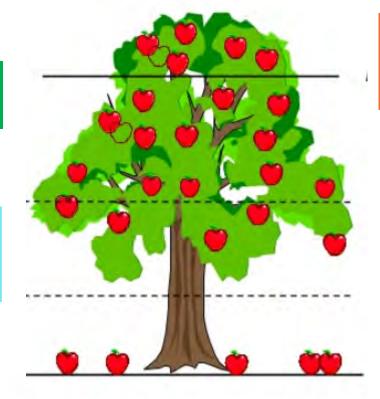
In summary....

Public-private sector collaboration

to expand drug access with risks shared across sectors

Adequate financing to Increase depth of coverage

Efficient and effective procurement and supply chain systems



Price regulation to ensure affordability of medicines under UHC

Efficiency gains

- generics policies
- pooled purchasing / framework contracts
- central price negotiation



Pharmaceutical Division

2nd NHSM Resolution

- To improve the efficiency and effectiveness of procurement and supply chain systems by piloting Multi-Year Obligational Authority (MYOA), framework contracting, and price negotiation by 2019 to ensure timely delivery of affordable health products and medicines;
- To develop framework for public-private partnership and engagements for investment planning towards improving access to primary care services and drugs;



2nd NHSM Resolution

 To focus on primary care and expand the primary care package for all life stages including outpatient medicines in order to assure the delivery of essential guarantees



Thank You!

DOH - Pharmaceutical Division

Rm. 420, 4th Floor Atrium, Philippine Blood Center, Lung Center Compound, Quezon

Avenue, Quezon City

Tel. No. 875-7734 local 253

Annex 4

Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines

1.	Introduction				
2.	Scope				
3.	General considerations				
4.	Terminology				
5.	5.1 5.2 5.3	Majoi Mode	g categories for quality changes quality changes erate quality changes quality changes	185 186 187 187	
6.	Reporting categories for safety, efficacy and/or product labelling information changes			188	
	6.1 6.2 6.3 6.4	Safety Produ Urger	y and efficacy changes oct labelling information changes of product labelling information changes nistrative product labelling information changes	188 190 190 190	
7.	Procedures		191		
	7.1 7.2 7.3 7.4	Proce Proce	dures for prior approval supplements dures for minor quality changes dures for urgent product labelling information changes dures for administrative product labelling information changes	194 198 198 199	
8.	Spe	cial c	onsiderations	199	
	8.1 Adjuvants 8.2 Influenza vaccines 8.3 Bridging studies		199 200 201		
9.	Aut	hors	and acknowledgements	201	
10.	Ref	erenc	es	203	
Арр	Appendix 1 Reporting categories and suggested review timelines		205		
Appendix 2 Changes to the antigen		Changes to the antigen	208		
Арр	end	ix 3	Changes to the final product	230	
Арр	end	ix 4	Safety, efficacy and product labelling information changes	256	

Guidelines published by WHO are intended to be scientific and advisory in nature. Each of the following sections constitutes guidance for national regulatory authorities (NRAs) and for manufacturers of biological products. If an NRA so desires, these WHO Guidelines may be adopted as definitive national requirements, or modifications may be justified and made by the NRA.

1. Introduction

Changes to the vaccine manufacturing process or product labelling information often need to be implemented after a new vaccine has been approved (that is, licensed or marketing authorization (MA) received). Changes may be made for a variety of reasons, such as to maintain the routine production of vaccines (for example, replenishment of cell banks, seed lots and reference standards), to improve the quality attributes of the vaccine or the efficiency of manufacture (for example, changes in the manufacturing process, equipment or facility) or to update product labelling information (for example, to add a new indication and/or improve the management of risk by adding a warning, limiting the target population, changing the dosage regimen and adding information on co-administration with other vaccines or medicines).

National regulatory authorities (NRAs) and MA holders should recognize that:

- any change to a vaccine may impact upon the quality, safety and efficacy of that vaccine;
- any change to the information associated with the vaccine (that is, product labelling information) may impact on the safe and effective use of that vaccine.

The regulation of changes to approved vaccines is one of the most important elements in ensuring that vaccines of consistent quality, safety and efficacy are distributed after they receive authorization or licensure. WHO provides support to its Member States through the provision of written standards and guidelines (1–3). However, the NRAs of Member States requested further guidance on the data needed to support changes to approved vaccines to ensure the comparability – with respect to quality, safety and efficacy – of vaccines manufactured with the change. Although it is difficult to provide guidance that applies to all national situations, an attempt has been made to cover a range of possible changes in manufacture, quality control, safety, efficacy and product labelling information.

This document is intended to serve as a guide for establishing national requirements for the regulation of post-approval changes. The categories of such changes and reporting procedures are provided in the main body of the document and the data requirements to support the proposed changes are provided in the appendices. If an NRA so desires, the contents of these WHO Guidelines may be adopted as definitive national requirements. It is possible that modifications to this document may be justified due to risk-benefit and legal considerations specific to each NRA. In such cases, it is recommended that any modifications of the principles and technical specifications set out in this document be made only

on condition that they ensure a level of vaccine quality, safety and efficacy at least equivalent to that which would be achieved by following the guidance provided here (that is, ensure that the risks of introducing vaccines for use in public health programmes are no greater than those that are outlined in this document).

2. Scope

This document provides guidance for NRAs and MA holders on the regulation of changes to the original MA dossier or product licence for an approved vaccine in terms of: (a) procedures and criteria for the appropriate categorization and reporting of changes; and (b) the data required to enable NRAs to evaluate the impact of the change on the quality, safety and efficacy of the vaccine. Additionally, the purpose of these WHO Guidelines is to assist NRAs in establishing regulatory procedures for post-approval changes to vaccines.

The guidance given below applies to the manufacture and use of approved prophylactic vaccines for humans. However, the general principles set out in this document may also apply to other biological products.

3. General considerations

For each change to the original MA dossier or product licence the MA holder should decide if the information in the original MA or product licence needs to be supplemented (that is, requires the official submission of a supplement or a change application dossier to the NRA) based on the guidance provided in this document. Prior to implementing the change, the MA holder should assess the effects of the change and demonstrate through appropriate studies (analytical testing, functional assays, and/or clinical or nonclinical studies) the absence of any negative effect of the change on the quality, safety and efficacy of the vaccine. A supplement requiring approval prior to implementation of a change is referred to as a prior approval supplement (PAS). In general, no change should be implemented without the approval of the NRA unless otherwise indicated in this document (for example, minor quality changes).

Changes to approved vaccines are categorized on the basis of a risk analysis. When a change affects the manufacturing process, this assessment should include evaluation of the effect of the change on the quality (that is, identity, strength, purity and potency) of the final product as it may relate to the safety and/or efficacy of the vaccine. When a change affects the clinical use or product labelling information, this assessment should include evaluation of the effect of the change on the safety and efficacy of the vaccine. Changes that may potentially have a major or moderate impact require submission of a PAS to the NRA. For each change, the supplement should contain information developed

by the MA holder to allow the NRA to assess the effects of the change. When changes may potentially have a minimal impact or no impact on product quality, safety and efficacy, they should be recorded and retained by the manufacturer or MA holder.

Assessment of the extent to which the quality change (also referred to as manufacturing change) affects the quality attributes (that is identity, strength, purity and potency) of the vaccine is generally accomplished by comparing manufacturing steps and test results from in-process and release testing of pre-change and post-change processes, and determining if the test results are comparable (that is, the antigen, intermediate or final product made after the change should be shown to be comparable to and/or to meet the acceptance criteria of the final product made before the change). However, additional supporting data may be required, as noted in Appendices 2–4 below.

An MA holder making a change to an approved vaccine should also conform to other applicable laws and regulations, including good manufacturing practice (GMP), good laboratory practice (GLP) and good clinical practice (GCP). MA holders should comply with relevant GMP validation and record-keeping requirements, and should ensure that relevant records are readily available for examination by authorized NRA personnel during inspections. For example, changes of equipment used in the manufacturing process generally require installation qualification (IQ), operational qualification (OQ) and performance qualification (PQ). This information does not need to be included in a PAS for equipment changes, but is part of GMP requirements and should be available during inspections. Inspections may occur routinely, may be required before submission of a supplement for a major manufacturing change such as a move to a new facility, or may be triggered by a major manufacturing change such as a change in production capacity or filtration or purification systems.

Certain major changes, such as changes in the vaccine antigen composition (for example, addition of virus or bacterial types), use of new cell substrates (for example, use of cells unrelated to the established master cell bank (MCB) or pre-MCB material) or changes in the composition of vaccine adjuvants are generally considered to be a new product and as such require the submission of a product licence application for a new MA. In addition, in some countries a change in the quantity of antigen per dose of vaccine also requires a product licence application for a new MA (see section 8.2 for changes to the seasonal influenza virus vaccine composition; and Appendix 2 (changes 9.a and 10.a) for information on changes to the cell banks and seed lots, respectively).

Administrative changes related to acquisitions and mergers, company names or contact information should be submitted directly to the NRA as general correspondence to the MA or product licence. When these changes affect the product labelling information, the revised labelling items should be submitted to the NRA, as described in this document (see section 6.4).

The implementation of new regulations should not affect vaccine supply and access by the public to vaccines. NRAs are therefore strongly encouraged to establish requirements that are commensurate with public health priorities and with their own regulatory capacity and resources. NRAs of vaccine-procuring countries should strongly consider establishing alternative procedures for the expedited approval of changes on the basis of previous expert review and approval of the same changes by the NRAs of countries in which the vaccines are produced and/or licensed, or on the basis of decisions made by a recognized regional regulatory authority. If a change has been approved by another competent NRA, the NRA receiving the submission may choose to recognize this approval decision or may make an independent decision based on its own assessment. Foreign approval documentation may accompany the required information to support the change, as outlined in this document. Nevertheless, responsibility for the final regulatory decision on the approval of the change will still lie with the receiving NRA (see section 7 and Appendix 1).

To ensure vaccine supply and encourage adequate reporting of changes by manufacturers, NRAs should also consider establishing procedures for the concurrent (that is, parallel) review of changes to each product. Vaccine production requires the replenishment of biological starting materials such as cell banks, seed lots and reference standards, which are considered routine changes beyond the control of manufacturers. Consequently, these changes often need to be reviewed concurrently with other manufacturing or safety and efficacy changes. Similarly, clinical safety and efficacy changes, such as the addition of a new indication for a vaccine or a new age group for use of a vaccine, require considerable supporting data and review time and should not preclude or impede the review of unrelated manufacturing changes or the immediate implementation of urgent changes to product labelling information. However, multiple related changes may be submitted in the same supplement (see section 7).

The establishment of regional NRA associations or networks that can serve as forums for sharing information and exchanging experience on technical issues and regulatory decisions is highly encouraged. The development of such networks would expand the capacity of individual NRAs through work-sharing and recognition of the decisions of other NRAs in the network, thus avoiding unnecessary repetition of evaluations of the same change by multiple members of the network. NRA associations should establish work-sharing procedures that ensure the protection of confidential proprietary information with the engagement of MA holders and experts on the proprietary laws of each country. Any regional association or network of NRAs should, at a minimum, ensure the confidential nature of the technical information in the MA or licence application, especially information on product quality.

Establishing networks would be part of capacity-building activities for countries in each region. A fully functional regional network would be a

long-term goal, but cooperation can begin in the short term with the sharing of scientific information and experience regarding regulatory decisions on the evaluation of changes to approved products. Meetings should be organized periodically to promote transparency and mutual confidence between the NRAs. Effective regional networks could serve as the foundations for achieving full mutual recognition among NRAs.

In these WHO Guidelines, descriptions of the reporting categories are provided for both quality changes (section 5) and for safety, efficacy and product labelling information changes (section 6). Proposed recommendations on the regulatory procedures for the reporting of changes to NRAs are described in section 7. Examples of suggested review timelines for changes in the various categories are given in Appendix 1. A comprehensive list of quality changes and the type of information that should be included in a supplement application are provided in Appendix 2 (for the antigen and intermediates) and Appendix 3 (for the final product). Examples of changes that affect clinical use and product labelling information (safety, efficacy, dosage, administration, vaccine components and expiry date) are provided in Appendix 4.

4. Terminology

The definitions given below apply to the terms as used in these WHO Guidelines. They may have different meanings in other contexts, including the compendial references and regulations or guidelines issued by NRAs and by the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

Adjuvant: a substance or combination of substances used in conjunction with a vaccine antigen to enhance (for example, increase, accelerate, prolong and/or possibly target) or modulate a specific immune response to the vaccine antigen in order to enhance the clinical effectiveness of the vaccine.

Antigen: the following definitions apply in this document:

The active ingredient in a vaccine against which the immune response is induced. Antigens may be: (a) live attenuated or inactivated preparations of bacteria, viruses or parasites; (b) crude cellular fractions or purified antigens, including recombinant proteins (that is, those derived from recombinant DNA expressed in a host cell); (c) polysaccharides and conjugates formed by covalent linkage of polysaccharides to components such as mutated or inactivated proteins and/or toxoids; (d) synthetic antigens; (e) polynucleotides (such as plasmid DNA vaccines); or (f) living vectored cells expressing specific heterologous antigens. Also referred to as "immunogen" in other documents.

Also used to describe (a) a component that may undergo chemical change or processing before it becomes the antigen or active ingredient used to formulate the final product (also referred to as an "intermediate" in other documents); or (b) an active ingredient present in an unmodified form in the final product (also referred to as "drug substance" or "active substance" in other documents). For example, in this document the term "antigen" applies, in the case of a polysaccharide conjugated vaccine, to the polysaccharide intermediate as well as to the conjugated polysaccharide that will not undergo further modification prior to formulation.

Cell bank: a collection of vials of cells of uniform composition (though not necessarily clonal) derived from a single tissue or cell, and used for the production of a vaccine directly or via a cell bank system. The following terms are used in these Guidelines – master cell bank (MCB): a bank of a cell substrate from which all subsequent cell banks used for vaccine production will be derived. The MCB represents a well characterized collection of cells derived from a single tissue or cell; and working cell bank (WCB): a cell bank derived by propagation of cells from an MCB under defined conditions and used to initiate production of cell cultures on a lot-by-lot basis. Also referred to as "manufacturer's working cell bank" in other documents.

Change: refers to a change that includes, but is not limited to, the product composition, manufacturing process, quality controls, equipment, facilities or product labelling information made to an approved MA or licence by the MA holder. Also referred to as "variation" in other documents.

Comparability study: the activities, including study design, conducting of studies and data evaluation that are designed to investigate whether the pre- and post-change products are comparable. In addition to routine analysis performed during production and control of the antigen or final product, these evaluations typically include a comparison of manufacturing process steps and parameters impacted by the change, characterization studies and an evaluation of product stability following the change. In some cases, nonclinical or clinical data might contribute to the conclusion reached.

Comparability protocol: establishes the tests to be done and acceptable limits to be achieved to demonstrate the lack of a negative effect of specific manufacturing changes on the safety or effectiveness of the product. A comparability protocol is a highly specific, well defined plan for the future implementation of a quality (that is, manufacturing) change. Also referred to as "post-approval change management protocol" in other documents.

Container closure system: refers to the following components: (a) a primary container closure system is a packaging component (for example, a vial or pre-filled syringe) that is in, or may come into, direct contact with the final

product dosage form, or components that contribute to the container/closure integrity of the primary packaging material for a sterile product; and (b) a secondary container closure system is a packaging component (for example, a carton or tray) that is not, and will not be, in direct contact with the dosage form.

Dosage form: in this document "dosage form" refers to the physical form in which a pharmaceutical product is presented by the manufacturer (form of presentation) and the form in which it is administered (form of administration). Also referred to as "pharmaceutical form" in other documents.

Excipient: any component of the final product other than the active component/antigen and the packaging material. Also referred to as "inactive ingredient" in other documents. In the context of this document, adjuvants are not considered to be excipients.

Final lot: a collection of sealed final containers that is homogeneous with respect to the composition of the product and the risk of contamination during filling. A final lot must therefore have been filled from a formulated bulk in one continuous working session.

Final product: a finished dosage form (for example, suspension or lyophilized cake) that contains an active ingredient, generally but not necessarily in association with inactive ingredients (excipients) or adjuvants. Also referred to as "finished product" or "drug product" in other documents.

Formulated bulk: an intermediate in the drug product manufacturing process, consisting of the final formulation of antigens, adjuvants and excipients at the concentration to be filled into primary containers.

Intermediate: a material produced during steps in the manufacture of a vaccine that undergoes further processing before it becomes the final product. See the definition for **Antigen** above.

Manufacturer: any person or legal entity engaged in the manufacture of a product subject to MA or licensure. In other documents, "manufacturer" may also refer to any person or legal entity that is an applicant or a holder of a MA or product licence where the applicant assumes responsibility for compliance with the applicable product and establishment standards. See the definition for Marketing authorization holder below.

Marketing authorization (MA): a formal authorization for a medicine to be marketed. Once an NRA approves an MA application for a new medicine, the medicine may be marketed and may be available for physicians to prescribe. Also referred to as "product licence" or "licence" in this and other documents.

Marketing authorization application (MA application): a formal application to the NRA for approval to market a new medicine. The purpose of the MA application is to determine whether the medicine meets the statutory standards for safety, effectiveness, product labelling information and manufacturing. Also referred to as "licence application" in other documents.

Marketing authorization holder (MA holder): any person or legal entity that has received MA or licensure to manufacture and/or distribute a medicine. It also refers to a person or legal entity allowed to apply for a change to the MA or licence. Also referred to as the "manufacturer" or "applicant" in this and other documents.

Product labelling information: printed materials that accompany a prescription medicine and all labelling items, namely: (a) prescribing information (an instruction circular that provides product information on indication, dosage and administration, safety and efficacy, contraindications and warnings, along with a description of the product for health care providers (also referred to as "summary of product characteristics" or "package insert" in various countries); (b) patient labelling or consumer information; (c) inner label or container label; and (d) outer label or carton.

Quality attribute: a physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic. A critical quality attribute refers to a characteristic or property that should be within an appropriate limit, range or distribution to ensure the desired product quality.

Quality change: in the context of this document, quality change refers to a change in the manufacturing process, product composition, quality control testing, equipment or facility. Also referred to as "chemistry manufacturing and control (CMC) change" in other documents.

Raw materials: a general term used to denote reagents or solvents intended for use in the production of starting materials, intermediates or final products.

Seed lot: a preparation of live cells (prokaryotic or eukaryotic) or viruses constituting the starting material for the vaccine antigen. A seed lot is of uniform composition (although not necessarily clonal), is derived from a single culture process and is aliquoted into appropriate storage containers, from which all future vaccine production will be derived either directly or via a seed lot system. The following derived terms are used in these Guidelines – master seed lot (MSL): a lot or bank of cells or viruses from which all future vaccine production will be derived. The MSL represents a well characterized collection of cells or viruses of uniform composition. Also referred to as "master virus seed" for virus seeds, "master seed bank" or "master seed antigen" in other documents; and working seed lot (WSL): a cell or viral seed lot derived by propagation from the MSL under defined conditions and used to initiate production of vaccines on a lot-by-lot basis. Also referred to as "working virus seed" for virus seeds, "working seed bank" or "working seed antigen" in other documents.

Specification: the quality standard (that is, tests, analytical procedures and acceptance criteria) provided in an approved application to confirm the quality of antigens (drug substances), final products (drug products), intermediates, raw materials, reagents, components, in-process materials, container closure systems

and other materials used in the production of the antigen (drug substance) or final product (drug product). For the purpose of this definition, acceptance criteria mean numerical limits, ranges or qualitative criteria for the applied tests.

Starting material: any material used at the beginning of the manufacturing process, as described in an MA or product licence. Generally, the term refers to a substance of defined chemical properties and structure that contributes an important and/or significant structural element (or elements) to the active substance (for example in the case of vaccines, synthetic peptides, synthetic glycans and starting materials for adjuvants). The starting material for an antigen (drug substance) obtained from a biological source is considered to consist of: (a) cells; (b) microorganisms; (c) plants, plant parts, macroscopic fungi or algae; or (d) animal tissues, organs or body fluid from which the antigen (drug substance) is derived.

Supplement: written request submitted to the NRA to approve a change in the original application for MA (or product licence) or any other notification to add to (that is, supplement) the information in the original MA or product licence file. A prior approval supplement (PAS) is a supplement requiring approval from the NRA prior to implementation of the change. Also referred to as "change application dossier" in other documents.

Vaccine: a preparation containing antigens capable of inducing an active immune response for the prevention, amelioration or treatment of infectious diseases.

Vaccine efficacy: the relative reduction in disease incidence or severity in vaccinated individuals compared to unvaccinated individuals measured in a randomized, placebo-controlled clinical trial. In the context of these Guidelines, vaccine efficacy has a broad meaning and relates to all clinical data obtained to ensure vaccine efficacy, immunogenicity or field effectiveness.

5. Reporting categories for quality changes

Based on the potential effect of the quality change (for example, manufacturing change) on the quality attributes (that is, identity, strength, purity and potency) of the vaccine, and the potential impact of this on the safety or efficacy of the vaccine, a change should be categorized and identified as:

- a major quality change
- a moderate quality change, or
- a minor quality change.

The implementation of changes in the major or moderate categories requires reporting to the NRA in order to supplement the information in the

original MA or product licence. The major and moderate quality changes should be reviewed and approved by the NRA prior to implementation of the change.

Minor quality changes that are expected to have a potential minimal effect or no effect on the quality, safety or efficacy of the vaccine do not require submission of a supplement. The changes included in this category may be implemented by the MA holder without prior review and approval by the NRA. However, a list of minor changes should be made available by the MA holder upon request by the NRA.

Further information on each category is given below. In addition, Appendices 2 and 3 provide a comprehensive list of major, moderate and minor quality changes, and the information required to support each change. Appendix 2 includes changes to the antigen or intermediates and Appendix 3 includes changes to the final product. The quality changes listed in Appendices 2 and 3 should be reported or recorded in the appropriate categories, as recommended in this section and in the appendices. If a quality change may potentially have an impact on the quality, safety or efficacy of the vaccine, but is not included in Appendix 2 or 3, the NRA may be consulted for the correct classification. When procedures and timelines for such consultations are not in place, manufacturers should determine the classification of the change based on a change-specific risk assessment using the principles and examples provided in this document. The NRA should consider establishing a mechanism that allows for the updating of its guidelines to address technological changes that require new regulatory category classifications.

5.1 Major quality changes

Major quality changes are changes to the product composition, manufacturing process, quality controls, facilities or equipment that have significant potential to have an impact on the quality, safety or efficacy of the vaccine. The MA holder should submit a PAS and receive a notification of approval from the NRA before implementing the change. For a change in this category, the supplement should specify the products concerned and should include a detailed description of the proposed change. Additional supporting information is needed, as noted in Appendix 2 for the antigen and in Appendix 3 for the final product, and should include information on: (a) the methods used and studies performed to evaluate the effect of the change on the product's quality attributes; (b) the data derived from those studies; (c) relevant validation protocols and results; (d) updated product labelling information; and (e) summaries of relevant standard operating procedures (SOPs) or a list referencing previously approved relevant SOPs. In some cases, major quality changes may also require nonclinical and/ or clinical data. The recommendations given in WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines (4), Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (5), Guidelines on stability evaluation of vaccines (6), other related WHO guidance (7–12), and recommendations for specific products and adjuvants should apply.

5.2 Moderate quality changes

Moderate quality changes are changes to the product composition, manufacturing process, quality controls, facilities or equipment that have a moderate potential to have an impact on the quality, safety or efficacy of the vaccine. The MA holder should submit a supplement and receive a notification of approval from the NRA before implementing the change. The requirements for the supplement content of the moderate quality changes are the same as for the major quality changes (see section 5.1 above). However, the amount of supporting data required will generally be less than for major changes and the review time should be shorter.

5.3 Minor quality changes

Minor quality changes are changes to the product composition, manufacturing process, quality controls, facilities or equipment that have a minimal potential to have an impact on the quality, safety or efficacy of the vaccine. The changes included in this category may be implemented by the MA holder without prior review by the NRA (that is, such changes do not need to be reported to and approved by the NRA). However, these changes must be retained as part of the product's record by the manufacturer or MA holder, must comply with GMP requirements and must be available for review during GMP inspections.

When a minor quality change affects the lot release specifications (for example, narrowing of a specification, or compliance with pharmacopoeial changes) and affects the quality control testing as summarized in the vaccine lot release protocol, the MA holder should inform the institution responsible for reviewing the release of vaccine lots (see introductory sections in Appendices 2 and 3).

For each approved product, the MA holder or manufacturer should maintain a comprehensive chronological list of all quality changes, including minor quality changes that occur in all production areas. Additionally, this list should include a description of the manufacturing and quality control changes, including the manufacturing site(s) or area(s) involved, the date each change was made, and the references of relevant validations and SOPs. The data to support minor quality changes, as listed in Appendices 2 and 3, should be available to the NRA upon request or during inspections.

When minor quality changes are related to a major or moderate change, they should be described in the supplement for the major or moderate quality change (see section 7.2).

6. Reporting categories for safety, efficacy and/ or product labelling information changes

After assessing the effect of a change related to clinical use or to product labelling information on the safe and effective use of a vaccine, MA holders should classify this change as belonging to one of the following categories:

- a safety and efficacy change;
- a product labelling information change;
- an urgent product labelling information change; or
- an administrative product labelling information change (in cases where prior approval before implementation is needed).

The product labelling information includes prescribing information (or package insert) for health care providers or patients, outer label (carton), and inner label (container label). After approval, the MA holder should promptly revise all promotional and advertising items relating to the vaccine to make them consistent with implementation of the product labelling information change.

Further information on each category is provided in the following sections, with examples of efficacy, safety and product labelling information changes considered to be appropriate for each category provided in Appendix 4.

6.1 Safety and efficacy changes

Safety and efficacy changes are changes that have an impact on the clinical use of the vaccine in relation to safety, efficacy, dosage and administration, and that require data from clinical studies to support the change. Safety and efficacy changes require supplement submission and approval prior to implementation.

Generally, safety and efficacy changes affect the product labelling information and have the potential to increase or decrease the exposure levels of the vaccine, either by expanding the population that is exposed or by changing dosage or dosing. These changes may relate to the clinical use of the vaccine, for example:

- addition or expansion of a safety claim or efficacy claim, including expansion of the population that is exposed;
- change in the strength or route of administration;¹

¹ Some NRAs consider that changes in the route of administration or strength may require a new MA. Furthermore, in some cases, changes involving the subcutaneous and intramuscular administration routes may not require a new application while others, such as changes from intramuscular to intranasal administration routes, may require a new application.

- change in the recommended dose and/or dosing schedule, including the addition of a booster dose;
- co-administration with other vaccines or medicines;
- deletion or reduction of existing risk-management measures (such as contraindications, adverse events, warnings or cautionary text/ statements in the product labelling information).

The type and scope of the required supporting nonclinical and/or clinical safety and efficacy data are determined case by case on the basis of risk-benefit considerations related to the impact of the changes, the vaccine attributes and the disease that the vaccine is designed to prevent. Other considerations include:

- robustness of the immune response elicited by the vaccine and availability of a correlate of protection (that is, data establishing a threshold level of antibody needed to protect against the development of disease following exposure);
- availability of animal models;
- vaccine attributes (for example, live as opposed to inactivated vaccines).

MA holders are encouraged to consult with NRAs on the adequacy of the clinical data needed to support a safety and efficacy change if deemed necessary. Additionally, some changes such as dosage form, content of excipients or residual components, or delivery device may require clinical data as well as revision of the product labelling information. NRAs may also be consulted on the data required to support such changes.

For nonclinical and clinical studies, the recommendations given in WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines (4), Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (5) and other related WHO guidance (7-12) should apply.

For a change under this category, the MA holder should submit a supplement to the NRA that may include the following:

- detailed description and rationale of the proposed change;
- summary of the methods used and studies performed to evaluate the effect of the change on the vaccine's safety or efficacy;
- amended product labelling information;
- clinical studies (protocol, statistical analysis plan and clinical study report);
- clinical assay methods (including SOPs) and validations;
- the pharmacovigilance plan.

6.2 Product labelling information changes

Product labelling information changes are changes to the labelling items that have the potential to improve the management of risk to the population currently approved for use of the vaccine through:

- identification or characterization of any adverse event following immunization (AEFI) resulting in the addition or strengthening of risk-management measures for an adverse event identified to be consistent with a causal association to immunization with the vaccine concerned;
- identification of subgroups for which the benefit-to-risk profile of the vaccine has the potential to be less favourable;
- addition or strengthening of risk-management measures, including instructions on dosing or any other conditions of use.

Product labelling information changes require supplement submission and approval prior to distribution of the product. Supplements for product labelling information changes related to clinical use often require data from pharmacovigilance reports ("periodic safety update reports"). Changes supported by large clinical or nonclinical studies are usually not considered as product labelling information changes but as safety and efficacy changes.

For a change under this category, the MA holder should submit a supplement to the NRA that may include the following:

- detailed description and rationale of the proposed change
- pharmacovigilance reports and statistical analysis of results
- amended product labelling information.

6.3 Urgent product labelling information changes

Urgent product labelling information changes are changes to the labelling items that need to be implemented in an expedited manner in order to mitigate a potential risk to the population currently approved for use of the vaccine. MA holders should consult with the NRA and agree on the supporting documentation required prior to supplement submission.

6.4 Administrative product labelling information changes

Administrative product labelling information changes are changes that are not expected to affect the safe and efficacious use of the vaccine. In some cases, these changes may require reporting to the NRA and receipt of approval prior to implementation, while in other cases reporting may not be required, as follows:

- Examples of product labelling information changes that require approval by the NRA prior to implementation are changes in the name of the MA holder that are due to a merger, or changes in the proper name or trade name of the vaccine. The changes in this category are considered important for reasons of liability and monitoring.
- Examples of product labelling information changes that do not require approval by the NRA prior to implementation are changes to a distributor's address or minor changes in format. These changes should be reported to the NRA as part of subsequent supplements for safety and efficacy changes or product labelling information changes when updated product labelling information is included.

7. Procedures

Establishing procedures and criteria for the adequate oversight of changes is the responsibility of the regulators. Therefore, NRAs should establish written instructions regarding the submission procedures and timelines with action dates, to be consulted by MA holders when they prepare to submit a supplement for a change. As supplements for a major quality change or an efficacy and safety change require extensive documentation and data, the review times should be longer than those for supplements for moderate quality changes or product labelling information changes. Furthermore, NRAs may establish different timelines for reviews of major quality changes that do not require clinical data, compared to safety and efficacy changes that do require clinical data. Examples of regulatory categories and review timelines are provided in Appendix 1 below.

MA holders may contact the NRA to determine the appropriate category of a supplement prior to submission of the information in support of a change, especially if the change is not included in Appendices 2–4 of this document. Similarly, MA holders may also consult NRAs for major changes (such as the introduction of new equipment, change in process step or facility expansion) that require the inclusion of a GMP certificate and may trigger a pre-submission inspection, or that may require clinical data to support a change in safety and efficacy or in product labelling information. MA holders should generally be encouraged to contact the NRA regarding plans for future changes and proposed filing dates for changes to existing products in order to aid NRAs in planning the allocation of review resources. NRAs should establish procedures for the conducting and recording of communications between themselves and MA holders.

To aid in the acceptance of submissions for review, the covering letter accompanying a supplement for a quality change should specify that the change is being reported in the selected category by labelling the submission as either a major quality change or a moderate quality change.

The covering letter accompanying a supplement for a safety, efficacy or product labelling information change should specify that the change is being reported in the selected category by labelling the submission as:

- a safety and efficacy change;
- a product labelling information change;
- an urgent product labelling information change; or
- an administrative product labelling information change (in cases where prior approval is needed before implementation).

Major quality change supplements that contain both quality data and revised product labelling information but no clinical data should be labelled "Major quality change and product labelling information change" and the covering letter should specify that the submission includes both quality changes and revised product labelling information items.

Major quality change supplements that contain quality, safety and efficacy data (from clinical studies) and revised product labelling information, should be labelled "Major quality change and safety and efficacy change" and the covering letter should specify that the submission includes quality changes, results from clinical studies and revised product labelling information items.

Each supplement should include a list of all the changes contained in the submission. The list should describe each change in sufficient detail to allow the NRA to determine quickly whether the appropriate reporting category has been used. The list should be part of the covering letter. If the submission has been inappropriately classified, the MA holder should be notified. Minor quality changes that are related to a moderate or major quality change should be included in the PAS if they were implemented after the submission of a previous supplement for a moderate or major quality change. For example, a minor change such as the narrowing of a specification should be included in a supplement for a moderate or major change which includes updated quality control release information.

Regulation of post-approval changes is part of the whole regulatory framework which incorporates elements such as MA, GMP inspection, lot release and post-marketing surveillance (PMS). These activities are often performed by different branches of the NRA. It is essential that these different branches – particularly the MA (or regulatory affairs), GMP inspection and lot release branches – interact and exchange information effectively and that the roles and responsibilities of each branch are clearly defined, especially when they operate as separate entities. When multiple branches are involved in the evaluation of a supplement, a formal decision-making process should be in place to discuss, for example, whether a change may require a GMP inspection or may be reviewed

during the next routine inspection. Procedures should also be established so that the outcomes of inspections are verified or taken into account prior to the approval of supplements. Good coordination and communication are pivotal.

Expedited review procedures

NRAs of vaccine-procuring countries that decide to recognize the decisions of other NRAs should establish alternative regulatory procedures for the expedited approval of changes based on previous expert review and approval by the NRA of the country where the vaccines are produced and/or licensed (see Appendix 1). On the basis of regulatory and regional considerations, regulatory procedures for recognizing the decision of other NRAs on the approval of changes could include:

- The NRA recognizes the decision of other regulatory authorities and does not perform a review of supporting data, but is informed of the change. The submission consists of a covering letter from the MA holder informing the procuring NRA of the change and including as an attachment a copy of the approval letter issued by the NRA of the producing and/or licensing country.
- The NRA performs an assessment of the decision of the NRA from the producing and/or licensing country to determine if recognition of that NRA's decision is appropriate. The submission consists of:

 (a) the covering letter from the MA holder informing the procuring NRA of the change; (b) a copy of the approval letter issued by the NRA of the producing and/or licensing country; (c) assessment reports and relevant correspondence from the NRA of the producing and/or licensing country (if made available by the NRA); and (d) a detailed description of the change with no supporting data.
- The NRA performs a partial review and evaluation of a complete package of supporting data, as originally submitted in the vaccineproducing and/or -licensing country and/or as recommended in these WHO Guidelines.

Similarly, recognition of inspection activities conducted by the authorities in the place where a vaccine is produced may also be considered part of the expedited review process, and may be included in the regulatory pathways listed above.

Additionally, for previously approved changes addressing urgent safety issues in the product labelling information, procedures should be in place to allow for the expedited implementation of such changes (see section 7.4 and Appendix 1).

In special or urgent circumstances, an MA holder may ask the NRA to expedite the review of a supplement for public health reasons (for example, a vaccine shortage, or during an epidemic or pandemic) or if a delay in making the change would impose extraordinary hardship on the MA holder or manufacturer.

Multiple changes

Multiple related changes, involving various combinations of individual changes, may be submitted in the same supplement. For example, a site change may also involve changes to the equipment and manufacturing process, or a vaccine component change may necessitate a change in a specification. For submissions that include multiple changes, the MA holder should clearly specify which data support each change.

Multiple major or moderate quality changes for the same vaccine may be filed in a single submission provided that the changes are related and/ or supported by the same information. Minor quality changes that were implemented previously and that are related to a moderate or major quality change should be included in the supplement for the moderate or major quality change. If the changes are related, the MA holder should indicate the association between the proposed changes. Such changes could affect both the antigen and the final product. If too many changes are filed within the same submission, or if major issues are identified with a change and extensive time would be required to review them, the NRA may ask the MA holder to divide the changes into separate submissions and to re-submit the file. If the recommended reporting categories for the individual changes differ, the submission should be in accordance with the most restrictive of the categories recommended for the individual changes. In the case of numerous changes of the same category, the NRA may reclassify the submission to the next higher level on the basis of the potential impact of the totality of the changes on the quality, safety and efficacy of the vaccine. This reclassification should be communicated to the MA holder at the start of the assessment.

7.1 Procedures for prior approval supplements

The procedures in this section apply to all changes requiring approval prior to implementation: that is, major and moderate quality changes, safety and efficacy changes, product labelling information changes, urgent product labelling information changes and selected administrative product labelling information changes.

The following items should be included, where applicable, in the supplement submission for post-approval changes:

- A covering letter that includes: (a) the type of submission (for example, major quality change, moderate quality change, safety and efficacy change); (b) a list of the change(s) and a rationale for the change(s) with sufficient detail to allow for processing and reviewer assignments by NRAs; (c) an indication of the general type of supporting data; and (d) cross-referenced information if applicable (including product name, MA holder's name, submission type control number and date of submission/approval);
- Completed documents or forms based on NRA requirements, such as a medicines submission application form, signed and dated;
- The anticipated date for implementation of the change;
- GMP document information, as applicable;
- A rationale for the change and a justification for the selected reporting category;
- When relevant, a side-by-side comparison showing the differences between the approved manufacturing process (including quality control tests) and the proposed ones (see section 5);
- When relevant, clinical study reports, pharmacovigilance reports, and annotated and clean drafts of product labelling information (see section 6).

In addition to the above common information items, the specific information required to support the various quality changes is outlined in Appendices 2 and 3. It should be noted that the common information items listed above are not included under each of the various changes outlined in these appendices. All data recommended to support a change should be provided with the submission along with all appropriate common information items. When recommended supporting data cannot be submitted, a detailed rationale should be provided.

If the same change is applicable to multiple products, a separate submission is generally required for each product but the data may be cross-referenced. When cross-references are made to information that has been submitted previously, the details of the cross-referenced information should be indicated in the covering letter (for example, brand name of the product, name of manufacturer and/or MA holder, submission type, control number and date approved).

Submissions filed in electronic or paper format should be based upon the requirements of the NRA. The data submitted should be well organized and should be provided in the format defined by the NRA.

WHO Technical Report Series No. 993, 2015

After the NRA completes the review of the supporting data in a supplement there are two possible outcomes:

- If the NRA determines that the information in a supplement indicates no adverse impact on the quality, safety or efficacy of the product manufactured with the change, the NRA will issue a written approval notification by which the change can be implemented and the product manufactured with the change can be distributed.
- If the NRA determines that the information submitted in a supplement fails to demonstrate the quality, safety or efficacy of the product manufactured with the change, the NRA will issue a written request notification for additional documentation, information and clarification to be submitted by the MA holder. If the identified deficiencies are minor, they may be addressed without stopping the review clock. If the deficiencies are major or are not resolved during the allotted review time frame, the NRA may decide to issue a written notification of noncompliance by means of which the review clock is stopped, the change may not be implemented and the product manufactured with the change may not be distributed.

In the case of a noncompliance notification being issued, the following outcomes are possible:

- If the information in the MA holder's response document to the noncompliance notification is adequate and all identified deficiencies are resolved in a satisfactory manner, the NRA will issue a written notification of approval by which the change can be implemented and the product manufactured with the change can be distributed.
- If the information in the MA holder's response document to the noncompliance notification is not adequate and not all identified deficiencies are resolved in a satisfactory manner, the NRA will issue a written notification of rejection by means of which the change cannot be implemented and the product manufactured with the change cannot be distributed.

The NRA should establish procedures and timelines for the review of the MA holder's responses to the notification of noncompliance in cases where the review is stopped. Documentation subsequent to the original supplement submission (in response to information requests or noncompliance notifications) should be submitted and filed as amendments to the original supplement, and communications with MA holders should be properly recorded.

Appeal procedures should be established for resolving disagreements and disputes between the NRA and the MA holder. Such procedures should allow the MA holder to request a re-evaluation of the submitted application in cases where the application is rejected by the NRA.

In some cases, following approval, the distribution of a vaccine made with a change may be delayed to allow for depletion of the previously approved vaccine or to allow for global approval. Therefore, the MA holders should provide the anticipated date for implementation of the change. If deemed necessary, any issues related to the implementation dates and distribution of product with the approved manufacturing changes should be communicated to the NRA.

NRAs may consider the following approaches when an MA holder is submitting changes.

Comparability protocol

A comparability protocol (also referred to as a "post-approval change management protocol" in other documents) establishes a framework for a well defined and highly specific plan for the future implementation of a quality change, including the tests to be done and acceptable limits to be achieved to demonstrate the lack of negative effects caused by specific manufacturing changes on the quality, safety or efficacy of a vaccine. For some changes, the routine quality tests performed to release the antigen or final product are not considered adequate for assessing the impact of the change, and additional in-process tests and characterization tests may be needed (for example, addition of bioburden and endotoxin tests to support the removal of preservatives from the manufacturing process). Comparability protocols are often used for the routine replenishment of WCBs and reference standards used in quality control tests when the remaining aliquots of reference standards expire or diminish.

The purpose of a comparability protocol is to allow for a more expedient distribution of a product by permitting the MA holder to submit a protocol for a change which, if approved, may justify a reduced reporting category for the change when the comparability data are obtained and the change is implemented. This concept is not discussed in further detail in these Guidelines as the use of a comparability protocol is not currently harmonized among NRAs. It is the decision of the NRA whether or not to include the review and approval of comparability protocols in its approach to regulating changes to approved vaccines. For NRAs currently taking this approach, a new comparability protocol, or a change to an existing one, requires submission of a supplement and approval prior to implementation because it may result in a lower reporting category for the changes covered in the comparability protocol once the actual comparability data are submitted. The change in reporting category for the comparability protocol in relation to the comparability data should be established by the NRA at the time the comparability protocol is approved.

Production documents

Production documents (that is, executed lot records) are not required to support changes to the MA dossier or product licence. However, such documents may be requested during review and should be available to the NRA upon request or during inspections.

7.2 Procedures for minor quality changes

Minor quality changes do not require notification to, or prior approval from, the NRA for their implementation. However, any minor changes that have been implemented should be noted in the affected documents (for example, SOPs and batch records). As recommended in Appendices 2 and 3 of this document, minor quality changes should be recorded or compiled with related supporting data in a document or file dedicated to minor changes. The documents or files for all minor quality changes should be available to the NRA upon request or during inspections.

Minor quality changes that have previously been implemented and are related to a major or moderate quality change should be described in the relevant parts of the documentation when submitting a PAS for the major or moderate change. As for all minor quality changes, the supporting data for these changes do not need to be included in the supplement but should be retained by the manufacturer. In general, changes to SOPs which are not mentioned in Appendices 2 and 3 do not need to be submitted to the NRA for approval.

NRAs may audit minor quality changes by requesting and reviewing the supporting data, as deemed appropriate during an inspection or review of related changes. If the classification of the change or the supporting data are not considered to be acceptable, the MA holder may be requested to file a major or moderate quality change supplement.

For changes that are not reported, if the NRA determines (during an inspection or review of related changes) that the information relating to the change fails to demonstrate the continued safety or efficacy of the product manufactured using the changes, the NRA will try to resolve the problem with the MA holder. If the NRA finds that the product in distribution poses a danger to public health, or if it determines that there are unresolved issues, it may require the MA holder to cease distribution of the product manufactured using the changes or to remove the product from distribution pending resolution of the issues related to the changes.

7.3 Procedures for urgent product labelling information changes

For urgent changes to product labelling information which address safety updates and have the potential to have an impact on public health (for example, the addition of a contraindication or warning) NRAs should establish a specific

mechanism to allow for the immediate or speedy approval and implementation of such changes on a case-by-case basis after previous agreement between NRAs and MA holders.

Since product labelling safety updates invariably need to be implemented and are generally approved, NRAs should establish a mechanism by which urgent product labelling changes that have been approved in the country where the vaccines are produced and/or licensed may be implemented immediately upon receipt of the supplement by the NRAs of countries procuring the vaccines. Such accelerated procedures would contribute to the dissemination of the most current information to health care providers, and would also help to mitigate the effects of discrepancies between labelling information in different countries and between the information posted on different web sites.

7.4 Procedures for administrative product labelling information changes

Administrative product labelling information changes may require approval prior to implementation depending on the scope of the change. For example, changes in the name of the MA holder require approval before implementation while minor formatting changes do not (see Section 6.4).

For an administrative product labelling information change that requires approval prior to implementation, the MA holder should submit a supplement containing background information on the change, and annotated and clean drafts of the product labelling information.

Administrative product labelling information changes that do not need prior approval and that have been implemented since the last approved product labelling information should be included when submitting subsequent supplements for safety and efficacy changes or for product labelling information changes. In these cases, the product labelling information should be annotated when filing the next PAS to indicate the new changes and those administrative changes that have been implemented since the last approval.

8. Special considerations

8.1 Adjuvants

Because adjuvants are considered to be components of vaccines, each new adjuvanted vaccine is considered to be a new entity that will require appropriate physicochemical characterization and nonclinical and clinical evaluation. It is the specific antigen-adjuvant formulation (as a whole) that is tested in nonclinical and clinical trials and which receives MA or licensure on the basis of demonstration of safety and efficacy.

There is substantial diversity among vaccine adjuvants, antigens and the diseases they are designed to prevent. Therefore, the supporting information needed for adjuvant-related changes will depend upon product-specific features, the clinical indications and the impact of the change. The recommendations in WHO Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines (12) should be followed.

8.2 Influenza vaccines

To ensure that influenza vaccines are effective against circulating influenza viruses, WHO reviews global virological and epidemiological data twice a year, and if necessary recommends new vaccine strain(s) in accordance with the available evidence for the northern and southern hemispheres (13, 14). WHO and NRAs recommend the use of certain vaccine virus strains on the basis of their antigenic characteristics. Influenza vaccine viruses are usually derived from isolates obtained from laboratories in the WHO Global Influenza Surveillance and Response System.

For seasonal influenza vaccines, annual changes in the vaccine strain composition are considered to be moderate quality changes because of extensive experience with such changes and in order to maximize the flexibility and brevity of the review process. MA holders of approved seasonal vaccines are expected to submit a supplement for a moderate quality change to support annual changes in the influenza strain composition. To allow for the timely distribution of vaccines, NRAs should review the supplement as part of a streamlined and prompt process. The supporting quality information generally consists of: (a) information on the source of the seed viruses; (b) passage history until establishment of working seeds; (c) results of quality release tests performed on working virus seeds (including identity confirmation); and (d) specific validation data (including inactivation kinetics). Generally, stability data for antigen bulks or final drug product produced in the previous influenza season are expected to be submitted to continuously support the approved shelf-life. In addition, updated product labelling information items (package insert and inner and outer labels with relevant strain composition and formula year) should be provided (13).

Changes to the manufacturing processes, posology and product labelling information of influenza vaccines that are not related to the annual update should follow the normal categorization process, as described in Appendices 2–4, and should not be included in the strain change supplements to avoid delays in the approval process. Due to time constraints related to the seasonality of influenza vaccines, changes that are not related to vaccine strain composition should be timed such that approval will allow for vaccines manufactured with the change to be distributed prior to the start of the influenza season.

8.3 **Bridging studies**

Clinical bridging studies are trials in which a parameter of interest (such as manufacturing process, formulation or dosing schedule) is directly compared with a changed version of that parameter with respect to the effect of the change on the product's clinical performance. The comparison of immune responses and safety outcomes (for example, rates of common and serious AEFIs) is often the primary objective. If the immune response and safety profiles are similar, the safety and efficacy of the vaccine can be inferred.

In some cases, safety and efficacy data comparing the approved vaccine to the vaccine produced with the change may be required by NRAs. The following are examples of manufacturing changes that may require clinical bridging studies:

- use of a new or re-derived antigen (that is, re-derived virus seed or bacterial cell bank) or host cell line (that is, re-derived MCB);
- new agents used for inactivation or splitting of the antigen;
- a new dosage form;
- a new formulation (for example, amount of ingredients, adjuvants, preservatives or reactogenic residual components from the manufacturing process).

9. Authors and acknowledgements

The scientific basis for the development of these WHO Guidelines was discussed at a drafting group meeting held in Geneva, Switzerland in November 2012 attended by: Ms S. Boucher, Health Canada, Canada; Dr R. Dobbelaer, Consultant, Lokeren, Belgium; Dr R. Dominguez Morales, World Health Organization, Switzerland; Dr S. Gagneten, United States Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research, USA; Dr I. Knezevic, World Health Organization, Switzerland; Dr D. Lei, World Health Organization, Switzerland; Mrs S. Srivastava, Central Drugs Standard Control Organisation, India; Mr M. Welin, Medical Products Agency, Sweden. National guidelines for post-approval changes to biological products in Canada, the European Union, India and the USA were used as the basis for the development of these WHO Guidelines.

The first draft of the document was prepared by Dr S. Gagneten, United States Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research, USA; Ms S. Boucher, Health Canada, Canada; Mr M. Welin, Medical Products Agency, Sweden; Dr D. Lei, World Health Organization, Switzerland; Dr H. Meyer, Paul-Ehrlich-Institut, Germany; with contributions from the following drafting group members: Mrs S. Srivastava, Central Drugs Standard

Control Organisation, India; Dr A.R.T. Utami, National Agency of Drug and Food Control, Indonesia.

The second draft was then prepared by the same principal authors following a consultation held in Geneva, 16-17 April 2013 and attended by: Mr P. Akut, Serum Institute of India Ltd., India; Dr M-C. Annequin, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits du Santé, France; Ms S. Boucher, Health Canada, Canada; Mr S. Callewaert, GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium; Dr M. Eisenhawer, World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, India; Dr S. Fakhrzadeh, Food and Drug Organization, the Islamic Republic of Iran; Dr I. Feavers, National Institute for Biological Standards and Control, England; Dr M.C. Flores, Representante de la Dirección General Adjunta de Control y Aseguramiento de la Calidad, Mexico; Dr S. Gagneten, United States Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research, USA; Dr K. Hara, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan; Dr I. Hura, Central Drugs Standard Control Organisation, India; Mrs T. Irviyanti, PT Bio Farma, Indonesia; Mrs T. Jivapaisarnpong, Institute of Biological Products, Thailand; Dr I. Knezevic, World Health Organization, Switzerland; Dr H. Langar, World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean, Egypt; Ms Y. Lee, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Republic of Korea; Dr D. Lei, World Health Organization, Switzerland; Dr M. Leroux-Lepage, Sanofi Pasteur, France; Dr J. Luo, Center for Drug Evaluation, China; Mr M. McGoldrick, Merck Research Laboratories, USA; Dr A. Meek, World Health Organization, Switzerland; Dr H. Meyer, Paul-Ehrlich-Institut, Germany; Dr R. Morales, World Health Organization, Switzerland; Mr M. Moreira, Brazilian Health Surveillance Agency, Brazil; Ms S. Munnangi, Biological E Limited, India; Ms N. Nguyen, Crucell, Switzerland; Dr Y. Nunez, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba; Mrs C. Olaayan, National Agency for Food and Drug Administration and Control, Nigeria; Dr K. Omori, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan; Ms S. Padayachee, National Department of Health, South Africa; Dr D. Pfeifer, World Health Organization, Regional Office for Europe, Denmark; Dr L.V. Phung, National Institute for Control of Vaccine and Biologicals, Viet Nam; Dr C. Saillez, GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium; Dr J. Southern (Developing Country Vaccine Regulators' Network representative), South Africa; Mrs P. Thanaphollert, Food and Drug Administration, Thailand; Dr A.R.T. Utami, National Agency of Drug and Food Control, Indonesia; Mr M. Vyas, Novartis Vaccines & Diagnostics, USA; Dr J. Wang, National Institutes for Food and Drug Control, China; Mr M. Welin, Medical Product Agency, Sweden; Dr D.J. Wood, World Health Organization, Switzerland.

The document WHO/BS2014.2238 was prepared by the same principal authors, taking into account comments received from national regulators and

vaccine manufacturers during a round of public consultation on the WHO Biologicals website in 2014. Further changes were then made by the WHO Expert Committee on Biological Standardization.

10. References

- 1. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: forty-second report. Geneva: World Health Organization; 1992: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 822; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_822.pdf?ua=1, accessed 2 December 2014).
- Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: forty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 1995; Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 858; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_858.pdf?ua=1, accessed 23 February 2015).
- 3. Vaccine Indicators [webpage]. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.who.int/immunization_standards/national_regulatory_authorities%20/vaccine_indicators/en/index. html, accessed 2 December 2014).
- WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2005: Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 927; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_927_eng.pdf?ua=1, accessed 2 December 2014).
- 5. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-second report. Geneva: World Health Organization; 2004: Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 924; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_924. pdf?ua=1, accessed 2 December 2014).
- Guidelines on stability evaluation of vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2011: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 962; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_962_eng.pdf?ua=1, accessed 2 December 2014).
- 7. Handbook: good laboratory practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development, second edition. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-handbook.pdf, accessed 2 December 2014).
- Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. In: The use of essential drugs. Sixth report of the WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 1995: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 850; http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/ whozip13e/whozip13e.pdf, accessed 2 December 2014).
- 9. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986; http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf, accessed 18 March 2015).
- Good manufacturing practices for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: forty-second report. Geneva: World Health Organization; 1992: Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 822; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_822.pdf?ua=1, accessed 2 December 2014).

WHO Technical Report Series No. 993, 2015

- Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-first report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 978; http://www.who.int/biologicals/expert_ committee/TRS_978_61st_report.pdf?ua=1, accessed 2 December 2014).
- 12. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 2 (WHO Technical report Series, No. 987; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129494/1/TRS_987_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 2 December 2014).
- 13. Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2005: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 927; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_927_eng.pdf?ua=1, accessed 2 December 2014).
- 14. A description of the process of seasonal and H5N1 influenza vaccine virus selection and development. Geneva: World Health Organization; 2007 (http://www.who.int/gb/pip/pdf_files/Fluvaccvirusselection.pdf, accessed 2 December 2014).

Appendix 1

Reporting categories and suggested review timelines

It is recommended that NRAs establish review timelines to allow MA holders or applicants to plan the implementation of changes. The review times established will depend upon the capability of the NRA, the impact of the change and the amount of data required to support the change. As a result, the review time frames for major changes should be longer than those for moderate changes. The review times suggested in Table 1 below are shown as examples, based upon the experience of several NRAs, and apply to situations where the NRA performs a full review or assessment of the supplement. The review time would start when the supplement has been accepted for review and found to be complete and would end at the time when the initial assessment is shared with the MA holder, either by the issuance of an approval notification or a noncompliance notification with a list of comments and deficiencies. In the case of the latter, the MA holder may seek approval for the change by submitting an amendment to the supplement with responses to all the comments in the notification of noncompliance. The NRA should also establish timelines for the secondary review cycle following the receipt of responses from the MA holder. If minor deficiencies are identified during the initial review cycle, the NRA may communicate these to the MA holder without stopping the clock to try to finalize the assessment within the established timeline (see section 7.1).

For product labelling information changes which address urgent safety issues, procedures should be in place to allow for the expedited implementation of such changes (see section 7.4).

For annual updates of influenza virus strain composition, the review timeline of moderate quality change supplements should be as short as possible (around 30 days). This may be achieved by reducing the amount of supporting information required and by clearly describing to MA holders the required content and format of the information to be submitted (see section 8.2).

Table 1

Examples of review timelines for a prior approval supplement (PAS)

Category	Supplement Maximum review perio	
	Quality changes	
Major quality changes	PAS	6 months
Moderate quality changes	PAS	3 months

Table 1 continued

Category	Supplement	Maximum review period		
Quality changes				
Minor quality changes	Do not require notification to the NRA ^a	N/A		
Safety, efficacy and product labelling information changes				
Safety and efficacy changes	PAS	10 months		
Product labelling information changes	PAS	5 months		
Urgent product labelling information changes ^b	PAS for urgent safety restrictions	Immediate implementation on receipt of supplement by the NRA		
Administrative product	PAS	30 days		
labelling information changes	Do not require approval prior to implementation ^c	N/A		

N/A: not applicable.

- ^a Minor quality changes that are related to a moderate or major quality change should be included in the PAS if they have been implemented after the submission of a previous supplement for a moderate or major quality change (for example, a minor change such as the narrowing of a specification should be included in a supplement for a moderate or major change which includes updated quality control release information).
- ^b Urgent product labelling information changes are applicable only to label changes which address urgent safety updates or have the potential to have an impact on public health, with immediate implementation allowed after prior agreement between NRAs and MA holders.
- c Administrative product labelling information changes that do not require approval prior to implementation and that have been implemented since the last approved product labelling information change should be reported by including all changes in subsequent supplements for safety and efficacy changes or product labelling information changes.

NRAs of countries that procure vaccines from countries where the vaccines are produced and/or licensed are encouraged to establish alternative regulatory procedures for the expedited approval of changes that have previously been approved by the licensing NRAs. As described in section 7 above, expedited regulatory approval procedures that could be established include:

The NRA recognizes the decision of other regulatory authorities and does not perform a review of supporting data, but is informed of the change. Using this approach, NRAs could allow changes to be implemented immediately after receipt of the change notification.

- The NRA performs an assessment of the decision of the NRA of the producing and/or licensing country to determine if recognition of the latter's decision is appropriate. In this case, NRAs could establish abbreviated review timelines, such as 2 months for major quality changes, 4 months for safety and efficacy changes, and immediate implementation upon receipt of the change notification for moderate quality changes and product labelling information changes.
- The NRA performs a partial review and evaluation of a complete package of supporting data, as originally submitted in the vaccine producing and/or licensing country and/or as recommended in these WHO Guidelines. In this case, timelines could range from those shown in Table 1 or could be abbreviated as described in the preceding bullet point.

Appendix 2

Changes to the antigen

The examples presented in this appendix are intended to assist with the classification of changes made to the quality information for a vaccine antigen. The information summarized in the antigen table below provides recommendations on:

- the *conditions to be fulfilled* for a given change to be classified as major, moderate or minor (if any of the conditions outlined for a given change are not fulfilled, the change is automatically considered to be the next higher level of change for example, if any conditions recommended for a moderate quality change are not fulfilled, the change is considered to be a major quality change);
- the *supporting data* for a given change, either to be submitted to
 the NRA or maintained by the MA holder (if any of the supporting
 data outlined for a given change are not provided, are different or
 are not considered applicable then adequate scientific justification
 should be provided);
- the *reporting category* (that is, major, moderate or minor quality change).

It is important to note that the NRA reserves the right to request additional information or material, as deemed appropriate, or to define conditions not specifically described in this document in order to allow for adequate assessment of the quality, safety and efficacy of a vaccine. In addition, MA holders should contact the NRA if a change not included in the antigen table below has the potential to impact upon vaccine quality.

Supporting data should be provided according to the submission format accepted by the NRA. For example, for NRAs that accept the ICH common technical document (CTD) and/or ICH eCTD formatted submissions, the supporting data should be provided in the appropriate sections of the CTD modules and not in separate documents. For the placement of data in the appropriate section of the CTD please see the ICH guidelines (1, 2).

For additional information on data requirements to support quality changes, WHO guidelines on GMP requirements and stability evaluation of vaccines (3, 4) should be consulted, together with relevant ICH guidelines.

Quality changes to comply with updated compendia and/or pharmacopoeia

NRAs should make a list of the recognized compendia and/or pharmacopoeia available to MA holders. Manufacturers are expected to comply with the current versions of compendia and/or pharmacopoeia as referenced in the approved MA. Changes in the compendial and/or pharmacopoeial methods or specifications referenced by a particular NRA do not need to be submitted for review, but information on such changes should be available for inspection.

In some cases, changes to comply with recognized compendia and/ or pharmacopoeia may require approval by the NRA prior to implementation regardless of the timing of the change with respect to the date the pharmacopoeia was updated. For example, supplement submission and approval by the NRA may be required for some changes to quality control tests performed for product release (for example, tests for potency), for changes which have an impact on any items of the product labelling information, and for changes which may potentially affect the quality, safety or efficacy of the product.

Quality changes affecting lot release

Where post-approval changes to the antigen affect the lot release protocol (for example, changes to test procedures, reference standards or laboratory sites) or sample testing requirements for lot release, the MA holder should inform the institution responsible for reviewing the release of vaccine lots. These procedures apply to changes that have been authorized by the NRA in the case of major and moderate quality changes and to changes that have been implemented in the case of minor quality changes. For example, the qualification of a new lot of reference standard against the approved reference standard may be considered a minor quality change if the qualification of a new standard is done in accordance with an approved protocol and specification. Nevertheless, these changes must be reported to the NRA or NCL as appropriate.

General information

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
1. Change in the name of the antigen Note: This change generally applies only to influenza vaccines (see section 8.2).	None	1, 2	Moderate
Conditions None			

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category

Supporting data

- 1. Revised product labelling information (all labelling items).
- 2. Information on the proposed nomenclature of the antigen and evidence that the proposed name for the antigen is recognized (for example, proof of acceptance by WHO).

Manufacture

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
2. Change to an antigen manufacturing	-	1 4 6 0	Maiau
a. replacement or addition of a	None	1–4, 6–8	Major
manufacturing facility for the antigen bulk, or any intermediate of the antigen	1–4	2, 4–8	Moderate
b. deletion of a manufacturing facility or manufacturer of an antigen intermediate, or antigen bulk	5, 6	None	Minor

Conditions

- 1. The new manufacturing facility/suite is an approved antigen manufacturing site.
- 2. Any changes to the manufacturing process and/or controls are considered either moderate or minor.
- 3. The new facility/suite is under the same quality assurance/quality control (QA/QC) oversight.
- 4. The proposed change does not involve additional containment requirements.
- 5. There should remain at least one site/manufacturer, as previously authorized, performing the same function as the one(s) to be deleted.
- 6. The deletion should not be due to critical deficiencies in manufacturing (such as recurrent deviations, recurrent out-of-specification events, environmental monitoring failures and so on).

- 1. Evidence that the facility is GMP compliant.
- 2. Name, address and responsibility of the proposed facility.
- 3. Process validation study reports.

- 4. Comparability of the pre- and post-change antigen with respect to physicochemical properties, biological activity, purity, impurities and contaminants, as appropriate. Nonclinical and/or clinical bridging studies may occasionally be required when quality data are insufficient to establish comparability. The extent and nature of nonclinical and/or clinical studies should be determined on a case-by-case basis, taking into consideration the quality-comparability findings, the nature and level of knowledge of the vaccine, existing relevant nonclinical and clinical data, and aspects of vaccine use.
- 5. Justification for the classification of any manufacturing process and/or control changes as moderate or minor.
- 6. Description of the batches and summary of in-process and release testing results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) consecutive commercial-scale batches of the pre- and post-change antigen. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, and/or the use of fewer than 3 batches may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 7. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale antigen batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months of testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the antigen under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 8. Updated post-approval stability protocol.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
3. Change to the antigen fermentation or cellular propagation process:	, viral propagatio	n	
 a. a critical change (a change with high potential to have an impact on the quality of the antigen or final product) (for example, incorporation of disposable bioreactor technology) 	None	1–7, 9, 11	Major

De	escription of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
b.	a change with moderate potential to have an impact on the quality of the antigen or final product (for example, extension of the in vitro cell age beyond validated parameters)	2, 4	1–6, 8, 10	Moderate
C.	a noncritical change with minimal potential to have an impact on the quality of the antigen or final product (for example, a change in harvesting and/or pooling procedures which does not affect the method of manufacture, recovery, intermediate storage conditions, sensitivity of detection of adventitious agents or production scale; or duplication of a fermentation train)	1–6, 9–11	1–4	Minor
4.	Change to the antigen purification p	rocess involving	:	
a.	a critical change (a change with high potential to have an impact on the quality of the antigen or final product) (for example, a change that could potentially have an impact on the viral clearance capacity of the process or the impurity profile of the antigen)	None	1, 2, 5–7, 9, 11, 12	Major
b.	a change with moderate potential to have an impact on the quality of the antigen or final product (for example, a change in the chemical separation method, such as from ion-exchange HPLC to reverse- phase HPLC)	2,4	1, 2, 5–7, 10, 11	Moderate

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category		
c. a noncritical change with minimal potential to have an impact on the quality of the antigen or final product (for example, addition of an in-line filtration step equivalent to the approved filtration step)	1–5	1, 2	Minor		
5. Change in scale of the manufacturin	5. Change in scale of the manufacturing process:				
a. at the fermentation, viral propagation or cellular propagation stage	3–6, 11–13	2, 3, 5–7, 9, 11	Moderate		
b. at the purification stage	1, 3, 5, 7	2, 5-7, 9, 11	Moderate		
6. Change in supplier of raw	None	4, 8, 12, 13	Moderate		
materials of biological origin (for example, fetal calf serum, human serum albumin, trypsin)	8	4, 8	Minor		
7. Change in source of raw materials	None	4, 7, 12, 13	Moderate		
of biological origin	8	4, 7	Minor		
8. Introduction of reprocessing steps	14	8, 10, 11, 14	Moderate		

Conditions

- 1. No change in the principle of the sterilization procedures of the antigen.
- 2. The change does not have an impact on the viral clearance data or the chemical nature of an inactivating agent.
- 3. No change in the antigen specification outside the approved limits.
- 4. No change in the impurity profile of the antigen outside the approved limits.
- 5. The change is not necessitated by recurring events arising during manufacture or because of stability concerns.
- 6. The change does not affect the purification process.
- 7. The change in scale is linear with respect to the proportionality of production parameters and materials.
- 8. The change is for compendial raw materials of biological origin (excluding human plasma-derived materials).
- 9. The new fermentation train is identical to the approved fermentation train(s).
- 10. No change in the approved in vitro cell age.
- 11. The change is not expected to have an impact on the quality, safety or efficacy of the final product.

Conditions

- 12. No change in the proportionality of the raw materials (that is, the change in scale is linear).
- 13. The change in scale involves the use of the same bioreactor (that is, it does not involve the use of a larger bioreactor).
- 14. The need for reprocessing is not due to recurrent deviations from the validated process and the root cause triggering reprocessing is identified.

- 1. Justification for the classification of the change(s) as critical, moderate or noncritical as this relates to the impact on the quality of the antigen.
- 2. Flow diagram (including process and in-process controls) of the proposed manufacturing process(es) and a brief narrative description of the proposed manufacturing process(es).
- If the change results in an increase in the number of population doublings
 or subcultivations, information on the characterization and testing of the
 post-production cell bank for recombinant product, or of the antigen for nonrecombinant product.
- 4. For antigens obtained from, or manufactured with, reagents obtained from sources that are at risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy/transmissible spongiform encephalopathy (BSE/TSE) agents (for example, ruminant origin), information and evidence that the material does not pose a potential BSE/TSE risk (for example, name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals, and use and previous acceptance of the material) (5).
- 5. Process validation study reports.
- 6. Comparability of the pre- and post-change antigen with respect to physicochemical properties, biological activity, purity, impurities and contaminants, as appropriate. Nonclinical and/or clinical bridging studies may occasionally be required when quality data are insufficient to establish comparability. The extent and nature of nonclinical and/or clinical studies should be determined on a case-by-case basis, taking into consideration the quality-comparability findings, the nature and level of knowledge of the vaccine, existing relevant nonclinical and clinical data, and aspects of vaccine use.
- 7. Description of the batches and summary of in-process and release testing results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) consecutive commercial-scale batches of the pre- and post-change antigen. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, and/or the use of fewer than 3 batches may be acceptable where justified and agreed by the NRA.

- 8. Description of the batches and summary of in-process and release testing results as quantitative data, in a comparative tabular format, for one (1) commercial-scale batch of the pre- and post-change antigen. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable. Batch data on the next two full-production batches should be made available on request and should be reported by the MA holder if outside the specification (with proposed action). The use of a smaller-scale batch may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 9. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale antigen batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months of testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the antigen under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 10. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least one (1) commercial-scale antigen batch produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months of testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the antigen under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 11. Updated post-approval stability protocol and stability commitment to place the first commercial-scale batch of the final product manufactured using the post-change antigen into the stability programme.
- 12. Information assessing the risk with respect to potential contamination with adventitious agents (for example, impact on viral clearance studies and BSE/TSE risk) (5).
- 13. Information demonstrating comparability of the raw materials/reagents of both sources.
- 14. Data describing the root cause triggering the reprocessing, as well as validation data (for example, extended hold-times and resistance to additional mechanical stress) to help prevent the reprocessing from having an impact on the antigen.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category		
9. Change to the cell banks:					
Note: New cell substrates that are unrelated to the licensed master cell bank (MCB) or pre-MCB material generally require a new application for MA or licence application.					
a. generation of a new MCB	1	1, 2, 5, 7–9	Moderate		
b. generation of a new working cell	None	1, 2	Moderate		
bank (WCB)	2–4	1, 2	Minor		
c. change in cell bank storage site	7	10	Minor		
10. Change to the seed lots: Note: New viral or bacterial seeds that are	unrelated to the m	naster seed lot (N	151) or		
pre-MSL material generally require a new			-		
a. generation of a new MSL	1	1, 5–9, 11	Major		
b. generation of a new working seed	2, 3	5–9, 11	Moderate		
lot (WSL)	2–4	5–6	Minor		
c. generation of a new WSL by extending the passage level of an existing WSL beyond an approved level	None	5–7, 11	Moderate		
d. change in seed lot storage site	7	10	Minor		
11. Change in cell bank/seed lot testing/storage site	5, 7	10	Minor		
12. Change in cell bank/seed lot	None	3, 4	Moderate		
qualification protocol	6	4	Minor		

Conditions

- 1. The new MCB is generated from a pre-approved MCB or WCB or the new MSL is generated from a pre-approved MSL or WSL.
- 2. The new cell bank/seed lot is generated from a pre-approved MCB/MSL.
- 3. The new cell bank/seed lot is at the pre-approved passage level.
- 4. The new cell bank/seed lot is released according to a pre-approved protocol/process or as described in the original licence.
- 5. No changes have been made to the tests/acceptance criteria used for the release of the cell bank/seed lot.
- 6. The protocol is considered more stringent (that is, addition of new tests or narrowing of acceptance criteria).
- 7. No changes have been made to the storage conditions used for the cell bank/seed lot and the transport conditions of the cell bank/seed lot has been validated.

- Qualification of the cell bank or seed lot according to guidelines considered acceptable by the NRA.
- 2. Information on the characterization and testing of the MCB/WCB, and cells from the end-of-production passage or post-production passage.
- 3. Justification of the change to the cell bank/seed lot qualification protocol.
- 4. Updated cell bank/seed lot qualification protocol.
- 5. Comparability of the pre- and post-change antigen with respect to physicochemical properties, biological activity, purity, impurities and contaminants, as appropriate. Nonclinical and/or clinical bridging studies may occasionally be required when quality data are insufficient to establish comparability. The extent and nature of nonclinical and/or clinical studies should be determined on a case-by-case basis, taking into consideration the quality-comparability findings, the nature and level of knowledge of the vaccine, existing relevant nonclinical and clinical data, and aspects of vaccine use.
- Quality control test results as quantitative data in tabular format for the new seed lot.
- 7. Description of the batches and summary of in-process and release testing results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) consecutive commercial-scale batches of the antigen derived from the new cell bank/seed lot. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, and/or the use of fewer than 3 batches may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 8. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale antigen batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the antigen under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 9. Updated post-approval stability protocol.
- 10. Evidence that the new company/facility is GMP compliant.
- 11. Revised information on the quality and controls of critical starting materials (for example, specific pathogen-free eggs and chickens) used in the generation of the new WSL, where applicable.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
 13. Change in equipment used in the manufacturing process, such as: a. introduction of new equipment with different operating principles and different product contact material 	N one	1–6	Moderate
b. introduction of new equipment with the same operating principles but different product contact material	None	1, 3–6	Moderate
c. introduction of new equipment with different operating principles but the same product contact material	None	1-3, 5, 6	Moderate
d. replacement of equipment with equivalent equipment (including filter)	None	1, 5–7	Minor
Conditions None			

- 1. Information on the in-process control testing.
- 2. Process validation study reports.
- 3. Description of the batches and summary of results as quantitative data, in a comparative tabular format, for one (1) commercial-scale batch of the antigen produced with the approved and proposed product contact equipment/material. Batch data on the next two full-production batches should be made available on request and reported by the MA holder if outside specification (with proposed action).
- 4. Information on leachables and extractables.
- 5. Information on the new equipment and comparison of similarities and differences regarding operating principles and specifications between the new and the replaced equipment.
- 6. Information demonstrating requalification of the equipment or requalification of the change.
- 7. Rationale for regarding the equipment as similar/comparable, as applicable.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
14. Change in specification for the mat a. raw materials/intermediates: widening of the approved specification limits for starting materials/intermediates, which may have a significant effect on the overall quality of the antigen and/or final product and are not changes to the cell banks or seed lots	erials, involving : None	1, 3–6, 8, 11	Moderate
 raw materials/intermediates: narrowing of the approved specification limits for starting materials/intermediates 	1–4	1, 3–7	Minor
15. Change to in-process tests and/or a	•	ia applied	
a. narrowing of in-process limits	, involving: 3, 5, 8, 9	2, 6	Minor
b. addition of new in-process test and limits	4, 5, 10, 11	2–6, 8, 10	Minor
c. deletion of a non-significant in-process test	4–6	2, 6, 9	Minor
d. widening of the approved	None	2–6, 8, 10, 11	Moderate
in-process limits	3–5	2, 6, 8, 10, 11	Minor
e. deletion of an in-process test which may have a significant effect on the overall quality of the antigen	None	2, 6, 8, 10	Moderate
f. addition or replacement of an in-process test as a result of a safety or quality issue	None	2–6, 8, 10	Moderate
16. Change in in-process controls testing site	3–5, 7, 8	12	Minor

Conditions

- 1. The change in specification for the materials is within the approved limits.
- 2. The grade of the materials is the same or is of higher quality, where appropriate.
- 3. No change in the antigen specification outside the approved limits.
- 4. No change in the impurity profile of the antigen outside the approved limits.

Conditions

- 5. The change is not necessitated by recurring events arising during manufacture or because of stability concerns.
- 6. The test does not concern a critical attribute (for example, content, impurity, any critical physical characteristics or microbial purity).
- 7. The replaced analytical procedure maintains or tightens precision, accuracy, specificity and sensitivity, if applicable.
- 8. No change in the in-process controls outside the approved limits.
- 9. The test procedure remains the same, or changes in the test procedure are minor.
- 10. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.
- 11. The new test method is not a biological/immunological/immunochemical or physicochemical method or a method using a biological reagent (does not include standard pharmacopoeial microbiological methods).

- 1. Revised information on the quality and controls of the materials (for example, raw materials, starting materials, solvents, reagents and catalysts) used in the manufacture of the post-change antigen.
- Revised information on the controls performed at critical steps of the manufacturing process and on intermediates of the proposed antigen.
- 3. Updated antigen specification, if changed.
- 4. Copies or summaries of analytical procedures, if new analytical procedures are used.
- 5. Validation study reports, if new analytical procedures are used.
- 6. Comparative table or description, where applicable, of pre- and post-change in-process tests/limits.
- 7. Description of the batches and summary of in-process and release testing results as quantitative data, in a comparative tabular format, for one (1) commercial-scale batch of the pre- and post-change antigen. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable. Batch data on the next two full-production batches should be made available on request and reported by the MA holder if outside specification (with proposed action). The use of a smaller-scale batch may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 8. Description of the batches and summary of in-process and release testing results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) consecutive commercial-scale batches of the pre- and post-change antigen. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches and/or the use of fewer than 3 batches may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 9. Justification/risk assessment showing that the attribute is non-significant.

Supporting data

- 10. Justification for the new in-process test and limits.
- 11. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale final product batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the final product under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 12. Evidence that the new company/facility is GMP compliant.

Control of the antigen

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
17. Change affecting the quality control (QC) (release and stability) testing of the antigen, involving:			
 a. transfer of the QC testing activities for a non-pharmacopoeial assay to a new company not approved in the current MA or licence 	1–3	1, 2	Minor
b. transfer of the QC testing activities for a pharmacopoeial assay to a new company not approved in the current MA or licence	1	1, 2	Minor

Conditions

- 1. The transferred QC test is not a potency assay (for example, the test may be a bioassay such as an endotoxin assay or sterility assay).
- 2. No changes to the test method.
- 3. Transfer within a site approved in the current MA for the performance of other tests.

- 1. Information demonstrating technology transfer qualification.
- 2. Evidence that the new company/facility is GMP compliant.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
18. Change in the specification used the antigen, involving:	d to release		
a. deletion of a test	None	1, 5, 8	Moderate
b. addition of a test	1–3	1-3, 5	Minor
c. replacement of an analytical procedure	None	1–5	Moderate
d. change in animal species/strains for a test (for example, new species/strains, animals of differe age, new supplier where genotyl of the animal cannot be confirme	ent pe	6, 7	Moderate
e. minor changes to an approved analytical procedure	4–7	1, 4, 5	Minor
f. change from an in-house analytic procedure to a recognized compendial/pharmacopoeial analytical procedure	cal 4, 7	1–3	Minor
g. widening of an acceptance criter	ion None	1, 5, 8	Moderate
h. narrowing of an acceptance criterion	1, 8, 9	1	Minor

Conditions

- 1. The change does not result from unexpected events arising during manufacture (for example, new unqualified impurity or change in total impurity limits).
- 2. No change in the limits/acceptance criteria outside the approved limits for the approved assays.
- 3. The addition of the test is not intended to monitor new impurity species.
- 4. No change in the acceptance criteria outside the approved limits.
- 5. The method of analysis is the same and is based on the same analytical technique or principle (for example, a change in column length or temperature, but not a different type of column or method) and no new impurities are detected.
- 6. The modified analytical procedure maintains or tightens precision, accuracy, specificity and sensitivity.
- 7. The change does not concern potency testing.
- 8. Acceptance criteria for residuals are within recognized or approved acceptance limits (for example, within ICH limits for a Class 3 residual solvent, or pharmacopoeial requirements).
- 9. The analytical procedure remains the same, or changes to the analytical procedure are minor.

Supporting data

- 1. Updated antigen specification.
- 2. Copies or summaries of analytical procedures, if new analytical procedures are used.
- 3. Validation reports, if new analytical procedures are used.
- 4. Comparative results demonstrating that the approved and proposed analytical procedures are equivalent.
- 5. Justification for deletion of the test or for the proposed antigen specification (for example, tests, acceptance criteria or analytical procedures).
- 6. Data demonstrating that the change in animals/strains give results comparable to those obtained using the approved animals/strains.
- 7. Copies of relevant certificate of fitness for use (for example, veterinary certificate).
- 8. Declaration/evidence that consistency of quality and of the production process is maintained.

Reference standards or materials

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
19. Qualification of a new reference standard against a new primary international standard	None	1, 2	Moderate
20. Change in the reference standard from in-house (no relationship with international standard) to pharmacopoeial or international standard	None	1, 2	Moderate
21. Qualification of a new lot of reference standard against the approved reference standard (including qualification of a new lot of a secondary reference standard against the approved primary standard)	1	1, 2	Minor
22. Change to reference standard qualification protocol	None	3, 4	Moderate
23. Extension of reference standard shelf-life	2	5	Minor

Conditions

- 1. Qualification of the new reference standard is according to an approved protocol.
- 2. The extension of the shelf-life is according to an approved protocol.

Supporting data

- 1. Justification for the change in reference standard.
- Information demonstrating qualification of the proposed reference standards or materials (for example, source, characterization, certificate of analysis and comparability data).
- 3. Justification of the change to the reference standard qualification protocol.
- 4. Updated reference standard qualification protocol.
- Summary of stability testing and results to support the extension of reference standard shelf-life.

Container closure system

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
24. Change in the primary container	None	1, 2, 4, 5	Moderate
closure system(s) for the storage and shipment of the antigen	1	1, 3, 5	Minor

Conditions

1. The proposed container closure system is at least equivalent to the approved container closure system with respect to its relevant properties.

- 1. Information on the proposed container closure system (for example, description, composition, materials of construction of primary packaging components and specification).
- 2. Data demonstrating the suitability of the container closure system (for example, extractable/leachable testing).
- 3. Results demonstrating that the proposed container closure system is at least equivalent to the approved container closure system with respect to its relevant properties (for example, results of transportation or interaction studies, and extractable/leachable studies).

Supporting data

- 4. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale antigen batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the antigen under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 5. Comparative table of pre- and post-change specifications.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
25. Change in the specification of th closure system for the antigen, i	. ,	r	
a. deletion of a test	1, 2	1, 2	Minor
b. addition of a test	3	1–3	Minor
c. replacement of an analytical procedure	6, 7	1–3	Minor
d. minor changes to an analytical procedure	4–7	1–3	Minor
e. widening of an acceptance criterion	None	1, 2	Moderate
f. narrowing of an acceptance criterion	8	1	Minor

Conditions

- 1. The deleted test has been demonstrated to be redundant compared to the remaining tests or is no longer a pharmacopoeial requirement.
- 2. The change to the specification does not affect the functional properties of the container closure component nor result in a potential impact on the performance of the antigen.
- 3. The change is not necessitated by recurring events arising during manufacture or because of stability concerns.

Conditions

- 4. There is no change in the acceptance criteria outside the approved limits.
- 5. The new analytical procedure is of the same type.
- 6. Results of method validation demonstrate that the new or modified analytical procedure is at least equivalent to the approved analytical procedure.
- 7. The new or modified analytical procedure maintains or tightens precision, accuracy, specificity and sensitivity.
- 8. The change is within the range of approved acceptance criteria or has been made to reflect a new pharmacopoeial monograph specification for the container closure component.

Supporting data

- 1. Updated copy of the proposed specification for the primary container closure system.
- 2. Rationale for the change in specification for a primary container closure system.
- 3. Description of the analytical procedure and, if applicable, validation data.

Stability

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
26. Change in the shelf-life/hold-time to a stored intermediate of the antige	•	for	
a. extension	None	1–5	Moderate
	1–5	1, 2, 5	Minor
b. reduction	None	1–5	Moderate
	6	2–4	Minor

Conditions

- No changes to the container closure system in direct contact with the antigen with the potential of impact on the antigen, or to the recommended storage conditions of the antigen.
- 2. The approved shelf-life is at least 24 months.
- 3. Full long-term stability data are available covering the proposed shelf-life and are based on stability data generated on at least three (3) commercial-scale batches.
- 4. Stability data were generated in accordance with the approved stability protocol.
- 5. Significant changes were not observed in the stability data.
- 6. The reduction in the shelf-life is not necessitated by recurring events arising during manufacture or because of stability concerns. *Note: Problems arising during manufacturing or stability concerns should be reported for evaluation.*

Supporting data

- 1. Summary of stability testing and results (for example, studies conducted, protocols used and results obtained).
- 2. Proposed storage conditions and shelf-life, as appropriate.
- 3. Updated post-approval stability protocol and stability commitment.
- 4. Justification of the change to the post-approval stability protocol or stability commitment.
- 5. Results of stability testing (that is, full real-time/real-temperature stability data covering the proposed shelf-life generated on at least three (3) commercial-scale batches). For intermediates, data to show that the extension of shelf-life has no negative impact on the quality of the antigen. Under special circumstances and with prior agreement of the NRA, interim stability testing results and a commitment to notify the NRA of any failures in the ongoing long-term stability studies may be provided.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
27. Change in the post-approval stab protocol of the antigen, involving	•		
a. significant change to the post-	None	1–6	Moderate
approval stability protocol or stability commitment, such as	1	1, 2, 4–6	Minor
deletion of a test, replacement of an analytical procedure or change in storage temperature			
 addition of time point(s) into the post-approval stability protocol 	None	4, 6	Minor
 addition of test(s) into the post- approval stability protocol 	2	1, 2, 4, 6	Minor
d. deletion of time point(s) from the post-approval stability protocol beyond the approved shelf-life	None	4, 6	Minor
e. deletion of time point(s) from the post-approval stability protocol within the approved shelf-life	3	4, 6	Minor

Conditions

1. For the replacement of an analytical procedure, the new analytical procedure maintains or tightens precision, accuracy, specificity and sensitivity.

Conditions

- 2. The addition of test(s) is not due to stability concerns or to the identification of new impurities.
- 3. The approved antigen shelf-life is at least 24 months.

Supporting data

- 1. Copies or summaries of analytical procedures, if new analytical procedures are used.
- 2. Validation study reports, if new analytical procedures are used.
- 3. Proposed storage conditions and/or shelf-life, as appropriate.
- 4. Updated post-approval stability protocol and stability commitment.
- 5. If applicable, stability testing results to support the change to the post-approval stability protocol or stability commitment (for example, data showing greater reliability of the alternative test).
- 6. Justification for the change to the post-approval stability protocol.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
28. Change in the storage conditions for the antigen, involving:			
a. addition or change of storage	None	1-4	Moderate
condition for the antigen (for example, widening or narrowing of a temperature criterion)	1, 2	1–3	Minor

Conditions

- 1. The change is not necessitated by recurring events arising during manufacture or because of stability concerns.
- 2. The change consists in the narrowing of a temperature criterion within the approved ranges.

- 1. Proposed storage conditions and shelf-life.
- 2. Updated post-approval stability protocol and stability commitment.
- 3. Justification of the change in the labelled storage conditions/cautionary statement.
- 4. Results of stability testing (that is, full real-time/real-temperature stability data covering the proposed shelf-life generated on at least three (3) commercial-scale batches).

References

- The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: quality M4Q(R1) (Step 4 version, 12 September 2002). Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2002 (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q__R1_.pdf, accessed 14 December 2014).
- M4Q Implementation Working Group. Questions & Answers (R1) (Current version, 17 July 2003). Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2003 (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4_Quality_Questions_Answers_R1.pdf, accessed 14 December 2014).
- Good manufacturing practices for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: forty-second report. Geneva: World Health Organization; 1992: Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 822; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_822.pdf?ua=1, accessed 2 December 2014).
- Guidelines on stability evaluation of vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2011: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 962; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_962_eng.pdf?ua=1, accessed 2 December 2014).
- WHO Guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization; 2003 (WHO/BCT/QSD/2003.01; http://www.who.int/biologicals/publications/en/whotse2003.pdf, accessed 30 November 2014).

Appendix 3

Changes to the final product

The examples presented in this appendix are intended to assist with the classification of changes made to the quality information of the final product. The information summarized in the final product table below provides recommendations on:

- the conditions to be fulfilled for a given change to be classified as major, moderate or minor (if any of the conditions outlined for a given change are not fulfilled, the change is automatically considered to be the next higher level of change for example, if any conditions recommended for a moderate quality change are not fulfilled, the change is considered to be a major quality change);
- the *supporting data* for a given change, either to be submitted to the NRA or maintained by the MA holder (if any of the supporting data outlined for a given change are not provided, are different or are not considered applicable then adequate scientific justification should be provided);
- the *reporting category* (that is, major, moderate or minor quality change).

It is important to note that the NRA reserves the right to request additional information or material, as deemed appropriate, or to define conditions not specifically described in this document in order to allow for adequate assessment of the quality, safety and efficacy of a vaccine. In addition, MA holders should contact the NRA if a change not included in the final product table below has the potential to impact upon vaccine quality.

Supporting data should be provided according to the submission format accepted by the NRA. For example, for NRAs that accept the ICH common technical document (CTD) and/or ICH eCTD formatted submissions, the supporting data should be provided in the appropriate sections of the CTD modules and not in separate documents. For the placement of data in the appropriate section of the CTD please see the ICH guidelines (1, 2).

For additional information on data requirements to support quality changes, WHO guidelines on GMP requirements and stability evaluation of vaccines (3, 4) should be consulted, together with relevant ICH guidelines.

Quality changes to comply with updated compendia and/or pharmacopoeia

NRAs should make a list of the recognized compendia and/or pharmacopoeia available to MA holders. Manufacturers are expected to comply with the current versions of compendia and/or pharmacopoeia as referenced in the approved MA. Changes in the compendial and/or pharmacopoeial methods or specifications referenced by a particular NRA do not need to be submitted for review, but information on such changes should be available for inspection.

In some cases, changes to comply with recognized compendia and/ or pharmacopoeia may require approval by the NRA prior to implementation regardless of the timing of the change with respect to the date the pharmacopoeia was updated. For example, supplement submission and approval by the NRA may be required for some changes to quality control tests performed for product release (for example, tests for potency), for changes which have an impact on any items of the product labelling information, and for changes which may potentially affect the quality, safety or efficacy of the product.

Quality changes affecting lot release

Where post-approval changes to the final product affect the lot release protocol (for example, changes to test procedures, reference standards or laboratory sites) or sample testing requirements for lot release, the MA holder should inform the institution responsible for reviewing the release of vaccine lots. These procedures apply to changes that have been authorized by the NRA in the case of major and moderate quality changes and to changes that have been implemented in the case of minor quality changes. For example, the qualification of a new lot of reference standard against the approved reference standard may be considered a minor quality change if the qualification of a new standard is done in accordance with an approved protocol and specification. Nevertheless, these changes must be reported to the NRA or NCL as appropriate.

Description and composition of the final product

Note: Changes in dosage form and/or presentation may, in some cases, necessitate the filing of a new application for MA or licensure. MA holders are encouraged to contact the NRA for further guidance.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
29. Change in the description or compof the final product, involving: a. addition of a dosage form or change in the formulation (for example, lyophilized powder to liquid, change in the amount of excipient or new diluent for lyophilized product) Note: Change in formulation does not include changes in antigen(s) or adjuvants. A change in antigen(s) or adjuvant(s) requires the filing of a new application for MA or licensure. MA holders are encouraged to contact the NRA for further guidance.	None	1–10	Major
b. change in fill volume (that is, same	None	1, 5, 7, 10	Major
concentration, different volume)	1, 2	1, 5, 7	Moderate
	1–3	5, 7	Minor
c. addition of a new presentation (for example, addition of a new prefilled syringe where the approved presentation is a vial for a vaccine in a liquid dosage form)	None	1, 5, 7–10	Major

Conditions

- 1. No changes classified as major in the manufacturing process to accommodate the new fill volume.
- 2. No change in the dose recommended.
- 3. Narrowing of fill volume while maintaining the lower limit of extractable volume.

- 1. Revised final product labelling information (as applicable).
- 2. Characterization data demonstrating that the conformation and immunogenicity of the antigen is comparable in the new dosage form and/or formulation.
- 3. Description and composition of the dosage form if there are changes to the composition or dose.
- 4. Discussion of the components of the final product, as appropriate (for example, choice of excipients, compatibility of antigen and excipients, leachates or compatibility with new container closure system, as appropriate).

Supporting data

- 5. Information on the batch formula, manufacturing process and process controls, control of critical steps and intermediates, and process validation study reports.
- 6. Control of excipients, if new excipients are proposed (for example, specification).
- 7. Information on specification, analytical procedures (if new analytical methods are used), validation of analytical procedures (if new analytical methods are used), batch analyses (certificate of analysis for three (3) consecutive commercial-scale batches should be provided). Bracketing for multiple-strength products, container sizes and/or fills may be acceptable if scientifically justified.
- 8. Information on the container closure system and leachables and extractables, if any of the components have changed (for example, description, materials of construction and summary of specification).
- 9. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale final product batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the final product under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 10. Supporting clinical data or a justification for why such studies are not needed.

Description and composition of the final product: change to an adjuvant

Note:

- Change in type/structure of a chemical adjuvant, in the type of a biological adjuvant
 or in a component of a biological adjuvant may necessitate the filing of a new
 application for MA or licensure. MA holders are encouraged to contact the NRA for
 further guidance.
- For additional guidance on the required supporting data for quality changes for chemical and biological adjuvants, see recommendations for other changes to the final product, such as changes to facilities, equipment, manufacturing process, quality control, shelf-life, and so on, as applicable.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
30. Change involving an approved chemical/synthetic adjuvant:			
a. change in supplier of a chemical/	None	4, 5, 10, 11	Moderate
synthetic adjuvant	1–3	5	Minor
b. change in manufacture of a chemical/synthetic adjuvant	None	3–5, 10, 11	Moderate
c. change in specification of a	None	7–11	Moderate
chemical/synthetic adjuvant (including tests and/or the analytical procedures)	1, 3	7–9	Minor
31. Change involving a biological adju a. change in supplier of a biological adjuvant	vant: None	1–7, 10–13	Major
b. change in manufacture of a	None	1-7, 10-12	Major
biological adjuvant	4	1-7, 10-12	Moderate
c. change in specification of a	None	6–10	Moderate
biological adjuvant (including tests and/or the analytical procedures)	1,3	7–8	Minor

Conditions

- 1. The specification of the adjuvant is equal to or narrower than the approved limits (that is, narrowing of acceptance criterion).
- 2. The adjuvant is an aluminium salt.
- 3. The change in specification consists of the addition of a new test or of a minor change to an analytical procedure.
- 4. There is no change in the manufacturer and/or supplier of the adjuvant.

- 1. Information assessing the risk with respect to potential contamination with adventitious agents (for example, impact on the viral clearance studies, BSE/TSE risk) (5).
- 2. Information on the quality and controls of the materials (for example, raw materials, starting materials) used in the manufacture of the proposed adjuvant.
- 3. Flow diagram of the proposed manufacturing process(es), a brief narrative description of the proposed manufacturing process(es), and information on the controls performed at critical steps of the manufacturing process and on intermediates of the proposed adjuvant.

- 4. Process validation study reports (for example, for manufacture of the adjuvant) unless otherwise justified.
- 5. Description of the general properties, including stability, characteristic features and characterization data of the adjuvant, as appropriate.
- 6. Comparability of the pre- and post-change adjuvant with respect to physicochemical properties, biological activity, purity, impurities and contaminants, as appropriate. Nonclinical and/or clinical bridging studies may occasionally be required when quality data are insufficient to establish comparability. The extent and nature of nonclinical and clinical studies should be determined on a case-bycase basis, taking into consideration the quality-comparability findings, the nature and level of knowledge of the adjuvant, existing relevant nonclinical and clinical data, and aspects of vaccine use.
- 7. Updated copy of the proposed specification for the adjuvant (and updated analytical procedures if applicable).
- 8. Copies or summaries of analytical procedures, if new analytical procedures are used.
- 9. Validation study reports, if new analytical procedures are used.
- 10. Description of the batches and summary of results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) consecutive commercial-scale batches of the final product with the pre-change (approved) and post-change (proposed) adjuvant, as applicable. Comparative test results for the approved adjuvant do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable.
- 11. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale final product batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the final product under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 12. Supporting nonclinical and clinical data, if applicable.
- 13. Evidence that the facility is GMP compliant.

WHO Technical Report Series No. 993, 2015

Description and composition of the final product: change to a diluent

Note: Changes to diluents containing adjuvants and/or antigens are considered final products and as such the corresponding changes to final product (not diluent) should be applied.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
32. Change to the diluent, involving:			
a. change in manufacturing process	None	1–5	Moderate
	1, 3	1–4	Minor
b. replacement of or addition to the	None	1–5	Moderate
source of a diluent	1–3	1–3	Minor
 c. change in facility used to manufacture a diluent (same company) 	1, 2	1, 3, 5	Minor
d. addition of a diluent filling line	1, 2, 4	1, 3, 5	Minor
e. addition of a diluent into an approved filling line	1, 2	1, 3, 5	Minor
f. deletion of a diluent	None	None	Minor

Conditions

- The diluent is water for injection or a salt solution (including buffered salt solutions)

 that is, it does not include an ingredient with a functional activity (such as a preservative) and there is no change to its composition.
- After reconstitution, there is no change in the final product specification outside the approved limits.
- 3. The proposed diluent is commercially available in the NRA country/jurisdiction.
- 4. The addition of the diluent filling line is in an approved filling facility.

- 1. Flow diagram (including process and in-process controls) of the proposed manufacturing process(es) and a brief narrative description of the proposed manufacturing process(es).
- 2. Updated copy of the proposed specification for the diluent.
- 3. Description of the batches and summary of results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) consecutive commercial-scale batches of the approved and proposed diluent. Comparative test results for the approved diluent do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable.

Supporting data

- 4. Updated stability data on the product reconstituted with the new diluent.
- 5. Evidence that the facility is GMP compliant.

Manufacture

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
33. Change involving a final product n manufacturing facility, such as:	nanufacturer/		
a. replacement or addition of a	None	1–7	Major
manufacturing facility for the final product (including formulation/ filling and primary packaging)	1–5	1–3, 5–8	Moderate
b. replacement or addition of a secondary packaging facility, a labelling/storage facility or a distribution facility	2, 3	1–3	Minor
c. deletion of a final product manufacturing facility	None	None	Minor

Conditions

- 1. The proposed facility is an approved formulation/filling facility (for the same company/MA holder).
- 2. There is no change in the composition, manufacturing process and final product specification.
- 3. There is no change in the container/closure system and storage conditions.
- 4. The same validated manufacturing process is used.
- 5. The newly introduced product is in the same family of product(s) or therapeutic classification as the products already approved at the site, and also uses the same filling process/equipment.

- 1. Name, address and responsibility of the proposed production facility involved in manufacturing and testing.
- 2. Evidence that the facility is GMP compliant.
- 3. Confirmation that the manufacturing process description of the final product has not changed as a result of the submission (other than the change in facility), or revised description of the manufacturing process.
- 4. Comparative description of the manufacturing process if different from the approved process, and information on the controls performed at critical steps of the manufacturing process and on the intermediate of the proposed final product.

- 5. Process validation study reports. The data should include transport between sites, if relevant.
- 6. Description of the batches and summary of results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) consecutive commercial-scale batches of the pre- and post-change final product. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable. Bracketing for multiple-strength products, container sizes and/or fills may be acceptable if scientifically justified.
- 7. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale final product batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the final product under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 8. Rationale for considering the proposed formulation/filling facility as equivalent.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
 34. Change in the final product manufacturing process, such as: a. scale-up of the manufacturing process at the formulation/filling stage 	1–4	1–6	Moderate
b. addition or replacement of	None	1–8	Moderate
equipment (for example, formulation tank, filter housing, filling line and head, and lyophilizer); see change 13 above.	5	2, 7–9	Minor
c. addition of a new scale bracketed by the approved scales or scale- down of the manufacturing process	1–4	1, 4	Minor

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
d. addition of a new step (for example, filtration)	3	1–6	Moderate

Conditions

- 1. The proposed scale uses similar/comparable equipment to the approved equipment. Note: Change in equipment size is not considered as using similar/comparable equipment.
- 2. Any changes to the manufacturing process and/or to the in-process controls are only those necessitated by the change in batch size (for example, the same formulation, controls and SOPs are utilized).
- 3. The change should not be a result of recurring events having arisen during manufacture or because of stability concerns.
- 4. No change in the principle of the sterilization procedures of the final product.
- 5. Replacement of equipment with equivalent equipment; the change is considered "like for like" (that is, in terms of product contact material, equipment size and operating principles).

- 1. Description of the manufacturing process, if different from the approved process, and information on the controls performed at critical steps of the manufacturing process and on the intermediate of the proposed final product.
- 2. Information on the in-process control testing, as applicable.
- 3. Process validation study reports (for example, media fills), as appropriate.
- 4. Description of the batches and summary of results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) consecutive commercial-scale batches of the pre- and post-change final product. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable. Bracketing for multiple-strength products, container sizes and/or fills may be acceptable if scientifically justified.
- 5. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale final product batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the final product under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.

Supporting data

- 6. Information on leachables and extractables, as applicable.
- 7. Information on the new equipment and comparison of similarities and differences regarding operating principles and specifications between the new and the replaced equipment.
- 8. Information demonstrating requalification of the equipment or requalification of the change.
- 9. Rationale for regarding the equipment as similar/comparable, as applicable.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category		
35. Change in the controls (in-process tests and/or acceptance criteria) applied during the manufacturing process or on intermediates, such as:					
a. narrowing of in-process limits	2, 3, 7	1, 5	Minor		
b. addition of new in-process test and limits	2, 3, 8, 9	1–6, 8	Minor		
c. deletion of a non-significant in-process test	2–4	1, 5, 7	Minor		
d. widening of the approved	None	1-6, 8, 9	Major		
in-process limits	1–3	1, 5, 6, 8, 9	Moderate		
e. deletion of an in-process test which may have a significant effe on the overall quality of the final product		1, 5, 6, 8	Major		
f. addition or replacement of an in-process test as a result of a safety or quality issue	None	1–6, 8	Moderate		
36. Change in in-process controls testing site	1–3, 5, 6	10	Minor		

Conditions

- 1. No change in final product specification outside the approved limits.
- 2. No change in the impurity profile of the final product outside the approved limits.
- 3. The change is not necessitated by recurring events arising during manufacture or because of stability concerns.
- 4. The test does not concern a critical attribute (for example, content, impurities, any critical physical characteristics or microbial purity).

Conditions

- 5. The replaced analytical procedure maintains or tightens precision, accuracy, specificity and sensitivity, if applicable.
- 6. No change in the in-process control limits outside the approved limits.
- 7. The test procedure remains the same, or changes in the test procedure are minor.
- 8. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.
- The new test method is not a biological/immunological/immunochemical or physicochemical method or a method using a biological reagent (does not include standard pharmacopoeial microbiological methods)

- 1. Revised information on the controls performed at critical steps of the manufacturing process and on intermediates of the proposed antigen.
- 2. Updated final product specification if changed.
- Copies or summaries of analytical procedures, if new analytical procedures are used.
- 4. Validation study reports, if new analytical procedures are used.
- 5. Comparative table or description, where applicable, of current and proposed in-process tests.
- 6. Description of the batches and summary of in-process and release testing results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) consecutive commercial-scale batches of the pre- and post-change final product (certificates of analysis should be provided). Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable.
- 7. Justification/risk assessment showing that the attribute is non-significant.
- 8. Justification for the new in-process test and limits.
- 9. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale final product batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the final product under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 10. Evidence that the new company/facility is GMP compliant.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
37. Change in the specification used to release the excipient, involving:	0		
Note: This change excludes adjuvants. Se changes above for details (changes 30 as			
a. deletion of a test	5, 8	1, 3	Minor
b. addition of a test	4	1–3	Minor
c. replacement of an analytical procedure	1–3	1, 2	Minor
d. minor changes to an approved analytical procedure	None	1, 2	Minor
e. change from an in-house analytical procedure to a recognized compendial analytical procedure	None	1, 2	Minor
f. widening of an acceptance criterion	None	1, 3	Moderate
g. narrowing of an acceptance criterion	3, 4, 6, 7	1	Minor

Conditions

- 1. Results of method validation demonstrate that the proposed analytical procedure is at least equivalent to the approved analytical procedure.
- 2. The replaced analytical procedure maintains or tightens precision, accuracy, specificity and sensitivity.
- 3. The change is within the range of approved acceptance criteria or has been made to reflect the new pharmacopoeial monograph specification for the excipient.
- 4. Acceptance criteria for residual solvents are within recognized or approved acceptance limits (for example, within ICH limits for a Class 3 residual solvent or pharmacopoeial requirements).
- 5. The deleted test has been demonstrated to be redundant compared to the remaining tests or is no longer a pharmacopoeial requirement.
- 6. The analytical procedure remains the same, or changes in the test procedure are minor.
- 7. The change does not result from unexpected events arising during manufacture (for example, new unqualified impurity or change in total impurity limits).
- 8. An alternative test analytical procedure is already authorized for the specification attribute/test and this procedure has not been added through a minor change submission.

- 1. Updated excipient specification.
- 2. Where an in-house analytical procedure is used and a recognized compendial standard is claimed, results of an equivalency study between the in-house and compendial methods.
- 3. Justification of the proposed excipient specification (for example, demonstration of the suitability of the monograph to control the excipient and potential impact on the performance of the final product).

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
38. Change in the source of an excipient from a vegetable or synthetic source to a human or animal source that may pose a TSE or viral risk	None	2–7	Major
39. Change in the source of an excipient from a TSE risk (for example, animal) source to a vegetable or synthetic source	None	1, 3, 5, 6	Moderate
40. Replacement in the source of an excipient from a TSE risk source to a different TSE risk source	5, 6	2–7	Minor
41. Change in manufacture of a biological excipient	None	2–7	Major
Note: This change excludes biological	2	2–7	Moderate
adjuvants; see adjuvant-specific changes above for details (changes 30 and 31).	1, 2	2–7	Minor
42. Change in supplier for a plasma-	None	3–8	Major
derived excipient (for example, human serum albumin)	3, 4	5, 6, 9	Moderate
43. Change in supplier for an	None	2, 3, 5–7	Moderate
excipient of non-biological origin or of biological origin (excluding plasma-derived excipient)	1, 5, 6	3	Minor
Note: This change excludes adjuvants; see adjuvant-specific changes above for details (changes 30 and 31).			

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
44. Change in excipient testing site	1	10	Minor

Conditions

- 1. No change in the specification of the excipient or final product outside the approved limits.
- 2. The change does not concern a human plasma-derived excipient.
- 3. The human plasma-derived excipient from the new supplier is an approved medicinal product and no manufacturing changes were made by the supplier of the new excipient since its last approval in the country/jurisdiction of the NRA.
- 4. The excipient does not influence the structure/conformation of the active ingredient.
- 5. The TSE risk source is covered by a TSE certificate of suitability and is of the same or lower TSE risk as the previously approved material (5).
- 6. Any new excipient does not require the assessment of viral safety data.

- 1. Declaration from the manufacturer of the excipient that the excipient is entirely of vegetable or synthetic origin.
- 2. Details of the source of the excipient (for example, animal species, country of origin) and the steps undertaken during processing to minimize the risk of TSE exposure (5).
- Information demonstrating comparability in terms of physicochemical properties, and the impurity profile of the proposed excipient compared to the approved excipient.
- 4. Information on the manufacturing process and on the controls performed at critical steps of the manufacturing process, and on the intermediate of the proposed excipient.
- 5. Description of the batches and summary of results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) commercial-scale batches of the proposed excipient.
- 6. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale final product batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the final product under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.

Supporting data

- 7. Information assessing the risk with respect to potential contamination with adventitious agents (for example, impact on the viral clearance studies, or BSE/TSE risk (5)) including viral safety documentation where necessary.
- 8. Complete manufacturing and clinical safety data to support the use of the proposed human plasma-derived excipient.
- Letter from the supplier certifying that no changes were made to the plasmaderived excipient compared to the currently approved corresponding medicinal product.
- 10. Evidence that the new company/facility is GMP compliant.

2. Evidence that the new company/facility is GMP compliant.

Control of the final product

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
45. Change affecting the QC testing of product (release and stability), inv			
Note: Transfer of testing to a different fact site is not considered to be a reportable of a minor GMP change and reviewed during	hange but is treated		
a. transfer of the QC testing activities for a non-pharmacopoeial assay (in-house) to a new company or to a different site within the same company	None	1, 2	Moderate
b. transfer of the QC testing activities for a pharmacopoeial assay to a new company	1	1, 2	Minor
Conditions 1. The transferred QC test is not a pote	ency assay or a bio	assay.	
Supporting data 1. Information demonstrating technol	ogy transfer qualit	ication.	

245

De	escription of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
46	. Change in the specification used to the final product, involving:	release		
a.	for products or components subject to terminal sterilization by heat (for example, diluent for reconstitution of lyophilized vaccines), replacing the sterility test with process parametric release	None	1, 2, 6, 8, 10	Major
b.	deletion of a test	None	2, 9, 10	Moderate
c.	addition of a test	1, 2, 9	2–4, 8	Minor
d.	change in animal species/strains for a test (for example, new species/strains, animals of different ages, and/or new supplier where genotype of the animal cannot be confirmed)	None	5, 11	Moderate
e.	replacement of an analytical procedure	None	2–4, 7, 8	Moderate
f.	minor changes to an approved analytical procedure	3–6	3, 8	Minor
g.	change from an in-house analytical procedure to a recognized compendial analytical procedure	3,6	2–4	Minor
h.	widening of an acceptance criterion	None	2, 8, 10	Moderate
i.	narrowing of an acceptance criterion	7–10	2	Minor

Conditions

- 1. No change in the limits/acceptance criteria outside the approved limits for the approved assays.
- 2. The additional test is not intended to monitor new impurity species.
- 3. No change in the acceptance criteria outside the approved limits.
- 4. The method of analysis is the same (for example, a change in column length or temperature, but not a different type of column or method) and no new impurities are detected.

Conditions

- 5. The modified analytical procedure maintains or tightens precision, accuracy, specificity and sensitivity.
- 6. The change does not concern potency testing.
- 7. The change is within the range of approved acceptance criteria.
- 8. Acceptance criteria for residual solvents are within recognized or approved acceptance limits (for example, within ICH limits for a Class 3 residual solvent, or pharmacopoeial requirements).
- 9. The change does not result from unexpected events arising during manufacture (for example, new unqualified impurity, or impurity content outside of the approved limits).
- 10. The analytical procedure remains the same, or changes to the analytical procedure are minor.

- 1. Process validation study reports on the proposed final product.
- 2. Updated copy of the proposed final product specification.
- 3. Copies or summaries of analytical procedures, if new analytical procedures are used.
- 4. Validation study reports, if new analytical procedures are used.
- 5. Data demonstrating that the change in animals gives results comparable to those obtained using the approved animals.
- 6. Description of the batches and summary of results as quantitative data for a sufficient number of batches to support the process parametric release.
- 7. Description of the batches and summary of results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) commercial-scale batches of the final product.
- 8. Justification for the change to the analytical procedure (for example, demonstration of the suitability of the analytical procedure in monitoring the final product, including the degradation products) or for the change to the specification (for example, demonstration of the suitability of the revised acceptance criterion in controlling the final product).
- 9. Justification for the deletion of the test (for example, demonstration of the suitability of the revised specification in controlling the final product).
- 10. Declaration/evidence that consistency of quality and of the production process is maintained.
- 11. Copies of relevant certificates of fitness for use (for example, veterinary certificate).

Reference standards or materials

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
47. Qualification of a reference standard against a new primary international standard	None	1, 2	Moderate
48. Change of the reference standard from in-house (no relationship with international standard) to pharmacopoeial or international standard	None	1, 2	Moderate
49. Qualification of a new lot of reference standard against the approved reference standard (including qualification of a new lot of a secondary reference standard against the approved primary standard)	1	2	Minor
50. Change to the reference standard qualification protocol	None	3, 4	Moderate
51. Extension of the shelf-life of the reference standard	2	5	Minor

Conditions

- 1. The qualification of a new standard is carried out in accordance with an approved protocol.
- 2. The extension of the shelf-life of the reference standard is carried out in accordance with an approved protocol.

- 1. Revised product labelling to reflect the change in reference standard (as applicable).
- 2. Qualification data of the proposed reference standards or materials (for example, source, characterization and certificate of analysis).
- 3. Justification of the change to the reference standard qualification protocol.
- 4. Updated reference standard qualification protocol.
- 5. Summary of stability testing and results or retest data to support the extension of the reference standard shelf-life.

Container closure system

<u> </u>			
Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
52. Modification of a primary container closure system (for example, new coating, adhesive, stopper or type of glass)	None	1–7	Moderate
	1–3	3	Minor
Note: The addition of a new container closure system (for example, addition of a pre-filled syringe where the currently approved presentation is only a vial) is considered a change in presentation; see change 29.c above.			
53. Change from a reusable container to a disposable container with no changes in product contact material (for example, change from reusable pen to disposable pen)	None	1, 3, 6	Moderate
54. Deletion of a container closure system	None	1	Minor
Note: The NRA should be notified of the deletion of a container closure system, and product labelling information should be updated, as appropriate.			

Conditions

- 1. No change in the type of container closure or materials of construction.
- 2. No change in the shape or dimensions of the container closure.
- 3. The change is made only to improve the quality of the container and does not modify the product contact material (for example, increased thickness of the glass vial without changing interior dimensions).

- 1. Revised product labelling information, as appropriate.
- 2. For sterile products, process validation study reports, or providing equivalency rationale. For a secondary functional container closure system, validation testing report.
- 3. Information on the proposed container closure system, as appropriate (for example, description, materials of construction of primary/secondary packaging components, performance specification).

- 4. Results demonstrating protection against leakage, no leaching of undesirable substance and compatibility with the product, and results from the toxicity and biological reactivity tests.
- 5. Summary of results as quantitative data, in a comparative tabular format, for at least three (3) consecutive commercial-scale batches of the pre- and post-change final product. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical testing results are acceptable. Bracketing for multiple-strength products, container sizes and/or fills may be acceptable if scientifically justified.
- 6. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale final product batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the final product under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 7. Information demonstrating the suitability of the proposed container/closure system with respect to its relevant properties (for example, results from last media fills; results of transportation and/or interaction studies demonstrating the preservation of protein integrity and maintenance of sterility for sterile products; results of maintenance of sterility in multidose containers and results of user testing).

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
55. Change in the supplier for a prima closure component, involving:	ry container		
 a. replacement or addition of a supplier 	1, 2	4, 5	Minor
Note: A change in container closure system involving new materials of construction, shape or dimensions would require supporting data such as is shown for change 52 above.			
b. deletion of a supplier	None	None	Minor

Conditions

- No change in the type of container closure, materials of construction, shape and dimensions, or in the sterilization process for a sterile container closure component.
- 2. No change in the specification of the container closure component outside the approved limits.

- 1. Information on the supplier and make of the proposed container closure system (for example, certificate of analysis, description, materials of construction of primary packaging components, specification).
- 2. Data demonstrating the suitability of the container closure system (for example, extractable/leachable testing).
- 3. Comparative pre- and post-change test results for the manufacturer's characterized key stability-indicating attributes for at least three (3) commercial-scale final product batches produced with the proposed changes under real-time/real-temperature testing conditions. Comparative pre-change test results do not need to be generated concurrently; relevant historical results for lots on the stability programme are acceptable. The data should cover a minimum of 3 months testing unless otherwise justified. Additionally, the manufacturer should commit to undertake real-time stability studies to support the full shelf-life/hold-time of the final product under its normal storage conditions and to report to the NRA any failures in these ongoing long-term stability studies. Matrixing, bracketing, the use of smaller-scale batches, the use of fewer than 3 batches and/or use of forced degradation or accelerated temperature conditions for stability testing may be acceptable where justified and agreed by the NRA.
- 5. Letter from the MA holder certifying that there are no changes to the container closure system.
- 6. Certificate of analysis for the container provided by the new supplier and comparison with the certificate of analysis for the approved container.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
56. Change in the specification used component or functional second:	•	•	
a. deletion of a test	1, 2	1, 2	Minor
b. addition of a test	3	1, 2	Minor
c. replacement of an analytical procedure	6, 7	1–3	Minor
d. minor changes to an analytical procedure	4–7	1–3	Minor

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
e. widening of an acceptance criterion	None	1, 2	Moderate
f. narrowing of an acceptance criterion	8	1	Minor

Conditions

- 1. The deleted test has been demonstrated to be redundant compared to the remaining tests or is no longer a pharmacopoeial requirement.
- 2. The change to the specification does not affect the functional properties of the container closure component nor result in a potential impact on the performance of the final product.
- 3. The change is not necessitated by recurring events arising during manufacture or because of stability concerns.
- 4. There is no change in the acceptance criteria outside the approved limits.
- 5. The new analytical procedure is of the same type.
- 6. Results of method validation demonstrate that the new or modified analytical procedure is at least equivalent to the approved analytical procedure.
- 7. The new or modified analytical procedure maintains or tightens precision, accuracy, specificity and sensitivity.
- 8. The change is within the range of approved acceptance criteria or has been made to reflect new pharmacopoeial monograph specifications for the container closure component.

Supporting data

- 1. Updated copy of the proposed specification for the primary or functional secondary container closure component.
- 2. Rationale for the change in specification for a primary container closure component.
- 3. Description of the analytical procedure and, if applicable, validation data.

Stability

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
57. Change in the shelf-life of the fina a. extension (includes extension of shelf-life of the final product as packaged for sale, and hold-time after opening and after dilution or reconstitution)	l product, involvin None	n g: 1–5	Moderate

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
 reduction (includes reduction as packaged for sale, after opening, and after dilution or reconstitution) 	None	1–5	Moderate

Conditions

None

- 1. Updated product labelling information, as appropriate.
- 2. Proposed storage conditions and shelf-life, as appropriate.
- 3. Updated post-approval stability protocol.
- 4. Justification of the change to the post-approval stability protocol or stability commitment.
- 5. Results of stability testing under real-time/real-temperature conditions covering the proposed shelf-life generated on at least three (3) commercial-scale batches.

De	escription of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
58	the final product, involving: major change to the post-approval stability protocol or stability commitment, such as deletion of a test, replacement of an analytical procedure or change in storage temperature	ity protocol of None	1–6	Moderate
b.	addition of time point(s) into the post-approval stability protocol	None	4, 6	Minor
c.	addition of test(s) into the post- approval stability protocol	1	4, 6	Minor
d.	deletion of time point(s) from the post-approval stability protocol beyond the approved shelf-life	None	4, 6	Minor
e.	deletion of time point(s) from the post-approval stability protocol within the approved shelf-life	2	4, 6	Minor

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
f. replacement of the sterility testing by the container/closure system integrity testing	None	1, 2, 4, 6	Moderate
	3	4, 6	Minor

Conditions

- 1. The addition of the test(s) is not due to stability concerns or to the identification of new impurities.
- 2. The approved shelf-life of the final product is at least 24 months.
- 3. The method used to demonstrate the integrity of the container/closure system has already been approved as part of a previous application.

- Copies or summaries of analytical procedures, if new analytical procedures are used.
- 2. Validation study reports, if new analytical procedures are used.
- 3. Proposed storage conditions and or shelf-life, as appropriate.
- 4. Updated post-approval stability protocol and stability commitment.
- 5. If applicable, stability testing results to support the change to the post-approval stability protocol or stability commitment (for example, data showing greater reliability of the alternative test).
- 6. Justification of the change to the post-approval stability protocol or stability commitment.

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category	
59. Change in the labelled storage conditions for the final product or the diluted or reconstituted vaccine, involving:				
a. addition or change of storage condition(s) for the final product, or for diluted or reconstituted vaccine (for example, widening or narrowing of a temperature criterion, or addition of or change to controlled temperature chain conditions)	None	1–4, 6	Moderate	
b. addition of a cautionary statement (for example, "Do not freeze")	None	1, 2, 4, 5	Moderate	

Description of change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
c. deletion of a cautionary statement (for example, "Do not freeze")	None	1, 2, 4, 6	Moderate

Conditions

None

Supporting data

- 1. Revised product labelling information, as applicable.
- 2. Proposed storage conditions and shelf-life.
- 3. Updated post-approval stability protocol and stability commitment.
- 4. Justification of the change in the labelled storage conditions/cautionary statement.
- 5. Results of stability testing under appropriate stability conditions covering the proposed shelf-life, generated on one (1) commercial-scale batch unless otherwise justified.
- Results of stability testing under appropriate conditions covering the proposed shelf-life, generated on at least three (3) commercial-scale batches unless otherwise justified.

References

- The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: quality M4Q(R1) (Step 4 version, 12 September 2002). Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2002 (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q__R1_.pdf, accessed 14 December 2014).
- M4Q Implementation Working Group. Questions & Answers (R1) (Current version, 17 July 2003). Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2003 (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4_Quality_Questions_Answers_R1.pdf, accessed 14 December 2014).
- Good manufacturing practices for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: forty-second report. Geneva: World Health Organization; 1992: Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 822; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_822.pdf?ua=1, accessed 2 December 2014).
- Guidelines on stability evaluation of vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2011: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 962; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_962_eng.pdf?ua=1, accessed 2 December 2014).
- WHO Guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization; 2003 (WHO/BCT/QSD/2003.01; http://www.who.int/biologicals/publications/en/whotse2003.pdf, accessed 30 November 2014).

Appendix 4

Safety, efficacy and product labelling information changes

The examples of safety and efficacy changes, product labelling information changes and administrative product labelling information changes given in this appendix are provided for clarification. However, such changes are not limited to those included in this appendix. They may also result in changes to the product labelling information for health care providers and patients, and inner and outer vaccine labels.

The amount of safety and efficacy data needed to support a change may vary according to the impact of the change, risk-benefit considerations and product-specific characteristics (that is, there is no "one size fits all" approach). This appendix therefore provides a list of examples of changes in the various categories rather than a detailed table linking each change with the data required to support that change (as provided in Appendices 2 and 3 for quality changes). MA holders or applicants are encouraged to contact the NRA for guidance on the data needed to support major changes if deemed necessary.

Safety and efficacy changes

Safety and efficacy change supplements require approval prior to implementation of the change and are generally submitted for changes related to clinical practice, safety and indication claims.

In some cases, safety and efficacy data comparing the approved clinical use (for example, indications or dosing regimens) of a vaccine with a new one may be required. Such studies, often referred to as clinical bridging studies, are trials in which a parameter of interest (such as formulation, dosing schedule or population group) is directly compared with a changed version of that parameter to assess the effect of the change on the product's clinical performance. Comparisons of immune responses and safety outcomes (for example, rates of common and serious AEFIs) are often the primary objectives. If the immune response and safety profiles are non-inferior, then the efficacy and safety of the vaccine can be inferred.

Examples of safety and efficacy changes that require data from clinical studies, post-marketing observational studies or extensive post-marketing safety data include:

- change to the indication:
 - (a) addition of a new indication (such as prevention of a previously unspecified disease);

- (b) modification of an approved indication (such as expansion of the age of use or restriction of an indication based on clinical studies demonstrating lack of efficacy).
- Change in the recommended dose and/or dosing schedule:
 - (a) addition of a new vaccination regimen (such as addition of accelerated vaccination regimens);
 - (b) addition or modification of the existing vaccination regimen (such as addition of a booster dose or modification of the recommended time interval for booster vaccinations).
- Change to add information on shedding and transmission.
- Change to the use in specific at-risk groups (such as addition of information on use in pregnant women or immunocompromised patients).
- Change to add information on co-administration with other vaccines or medicines.
- Change to add a new route of administration.¹
- Change to add a new dosage form¹ (such as replacement of a suspension for injection with a lyophilized cake).
- Change to add a new strength.¹
- Change to add a new delivery device. (such as adding a needle-free jet injector).
- Change in existing risk-management measures:
 - (a) deletion of an existing route of administration, dosage form and/or strength due to safety reasons;
 - (b) deletion of a contraindication (such as use in pregnant women).

Product labelling information changes

Supplements on product labelling information change should be submitted for changes which do not require clinical efficacy data, safety data or extensive pharmacovigilance (safety surveillance) data. Product labelling information changes require approval prior to implementation of the change.

Examples of product labelling information changes associated with changes that have an impact on clinical use include:

 Addition of an adverse event identified as consistent with a causal association with immunization with the vaccine concerned.

Some NRAs consider that these changes may require a new application for MA or licence.

- Change in the frequency of occurrence of a given adverse reaction.
- Addition of a contraindication or warning (such as identification of a specific subpopulation as being at greater risk, such as individuals with a concomitant condition or taking concomitant medicines, or a specific age group). These changes may include the provision of recommended risk-management actions (for example, required testing prior to vaccination, specific monitoring following vaccination and ensuring patient awareness of certain risks).
- Strengthening or clarification of product labelling information text relating to contraindications, warnings, precautions and adverse reactions.
- Revisions to the instructions for use, including dosage, administration and preparation for administration to optimize the safe use of the vaccine.

In some cases, the safety-related changes listed above may be urgent and may require rapid implementation (for example, the addition of a contraindication or warning). To allow for the rapid processing of such requests, the supplements for these changes should be labelled as "Urgent product labelling information changes" and should be submitted after prior agreement between the NRA and the MA holder (see section 7.3 and Appendix 1).

Administrative product labelling information changes

Administrative product labelling information changes are changes to any of the labelling items which are not expected to have an impact on the safe and efficacious use of the vaccine. In some cases, these changes may need to be reported to the NRA and approval received prior to implementation, while in other cases reporting may not be required.

Examples of changes which *do* require reporting to the NRA and approval prior to implementation by the MA holder include:

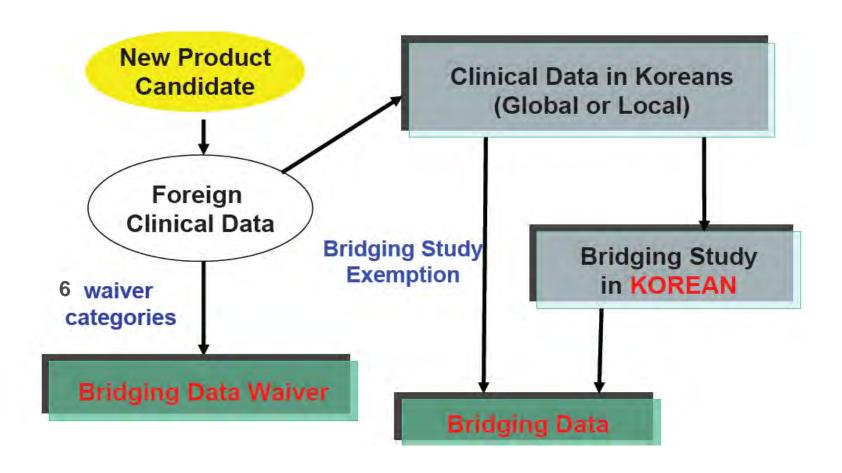
- Change in the name of the MA holder and/or manufacturer (such as change of name due to a merger).
- Change in the trade name of the vaccine.

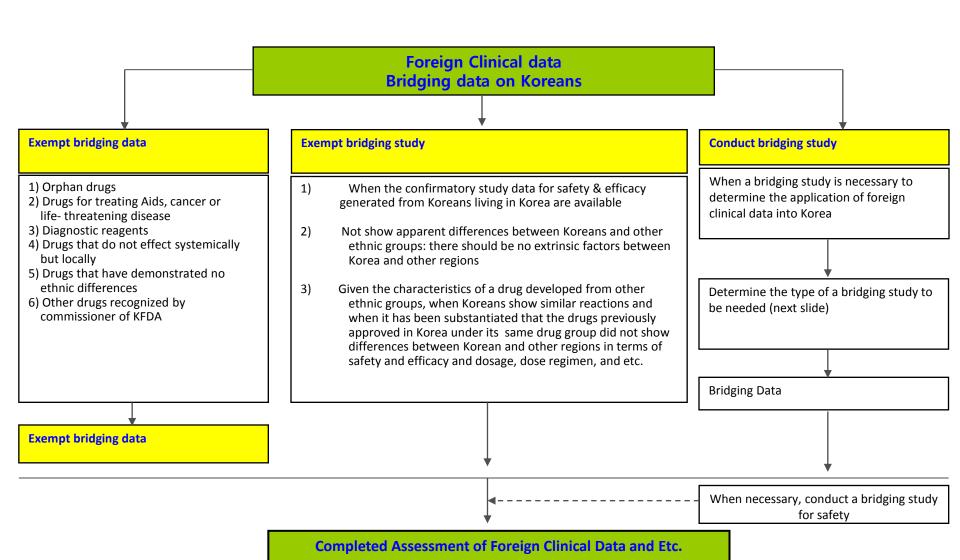
Examples of changes which *do not* require approval by the NRA prior to implementation include:

 Minor changes to the layout of the product labelling information items, or revision of typographical errors without changing the content of the label.

- Update of the MA holder's contact information (for example, customer service number or web site addresses) or the distributor's name.
- Update of the existing information for referenced literature without adding or removing references.
- Changes made to comply with an official compendium (such as change of common name).
- Minor changes to the text to add clarity in relation to maintaining consistency with common label phrase standards (for example, a change from "not recommended for children" to "not for use in children").

These administrative product labelling information changes (that is, changes that have been implemented since the time of the last approved product labelling information not subject to prior approval) should be included when submitting subsequent supplements for safety and efficacy changes, or for product labelling information changes (see section 7.4).







PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 24 TAHUN 2017 TENTANG

TENTANG

KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang

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

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

Mengingat

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

- 1799/MENKES/PER/XII/2010 tentang Industri Farmasi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 442);
- Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.01.23.12.11.10217 Tahun 2011 tentang Obat Wajib Uji Ekivalensi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 120);
- Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.34.11.12.7542 Tahun 2012 tentang Pedoman Teknis Cara Distribusi Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 1268);
- Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 122);
- 12. Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02001/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.21.4231 Tahun 2004 tentang Perubahan atas Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02001/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan;

MEMUTUSKAN:

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

BAB I

KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Kepala Badan ini yang dimaksud dengan:

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

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

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

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

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

BAB II PERSYARATAN DAN KRITERIA

Bagian Kesatu Persyaratan

Pasal 2

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

Pasal 3

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

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

Bagian Kedua Kriteria

Pasal 4

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

BAB III

KATEGORI REGISTRASI

Pasal 5

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

BAB IV PERSYARATAN REGISTRASI

Bagian Kesatu Nama Obat

Pasal 6

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

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

Bagian Kedua Registrasi

Pasal 7

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

Bagian Ketiga

Registrasi Obat Produksi Dalam Negeri

Pasal 8

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

Bagian Keempat

Registrasi Obat Kontrak Produksi Dalam Negeri

Pasal 9

 Registrasi Obat Kontrak produksi dalam negeri hanya dapat dilakukan oleh Pemberi Kontrak sebagai Pendaftar.

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

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

Bagian Kelima

Registrasi Obat Impor

Pasal 11

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

Pasal 12

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

Pasal 13

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

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

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

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

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

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

Bagian Keenam Registrasi Narkotika

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

Bagian Ketujuh

Registrasi Obat Lisensi

Pasal 18

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

Bagian Kedelapan Registrasi Obat Khusus Ekspor

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

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

Bagian Kesembilan Registrasi Obat yang Dilindungi Paten

Pasal 20

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

Pasal 21

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

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

Bagian Kesepuluh Registrasi Obat Pengembangan Baru

Pasal 22

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

Bagian Kesebelas Registrasi Obat Generik

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

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



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

Bagian Kedua Belas Registrasi *Orphan Drug*

Pasal 24

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

BAB V

TATA LAKSANA REGISTRASI

Bagian Kesatu Umum

Pasal 25

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

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

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

Paragraf Kesatu Dokumen Registrasi

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

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

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

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

Pasal 31

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

Paragraf Kedua Tanggung Jawab Pendaftar

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

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

Bagian Kedua Praregistrasi

Pasal 33

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

Pasal 34

Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 33 untuk:

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

Permohonan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 33 diajukan dengan:

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

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

- mengajukan perpanjangan pemenuhan tambahan data 1 (satu) kali dengan dilengkapi justifikasi.
- (8) Dalam hal Pendaftar tidak dapat menyampaikan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (7), praregistrasi dinyatakan batal dan biaya yang sudah dibayarkan tidak dapat ditarik kembali.

Bagian Ketiga Jalur Evaluasi

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

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

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

Pasal 39

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

Bagian Kelima Registrasi Variasi

Pasal 40

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

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

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

Bagian Keenam Registrasi Ulang

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

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

Bagian Ketujuh Contoh Obat dan Baku Pembanding

Pasal 43

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

BAB VI EVALUASI DAN PEMBERIAN KEPUTUSAN

Bagian Kesatu Evaluasi

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

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

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

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

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

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

Bagian Kedua Pemberian Keputusan

Pasal 49

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

Paragraf Kesatu Persetujuan

Pasal 50

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

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

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

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

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

Paragraf Kedua Penolakan

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

Bagian Ketiga

Peninjauan Kembali

Pasal 54

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

Pasal 55

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

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

Bagian Keempat Pengajuan Kembali Registrasi

Pasal 57

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

BAB VII MASA BERLAKU IZIN EDAR

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

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

BAB VIII PELAKSANAAN IZIN EDAR

Pasal 60

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

Pasal 61

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

BAB IX PENILAIAN KEMBALI

Pasal 62

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

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

BAB X

SANKSI

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

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

BAB XI KETENTUAN LAIN-LAIN

Pasal 64

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

Pasal 65

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

BAB XII

KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 66

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

BAB XIII KETENTUAN PENUTUP

Pasal 67

Pada saat Peraturan Kepala Badan ini mulai berlaku:

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

dicabut dan dinyatakan tidak berlaku lagi.

Peraturan Kepala Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

> Ditetapkan di Jakarta pada tanggal 24 November 2017

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta pada tanggal 24 November 2017

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

ttd.

WIDODO EKATJAHJANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2017 NOMOR 1692

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

PEDOMAN UMUM NAMA OBAT

Nama Obat harus memperhatikan ketentuan sebagai berikut:

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

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

FORMULIR REGISTRASI

BADAN PO	BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA FORMULIR REGISTRASI OBAT DAN PRODUK BIOLOGI	
DOKUMEN		
Diisi Oleh Badan POM	M	
No. Pendaftaran		
Tanggal Penerimaan	dd / mm / yyyy	
. URAIAN OBAT *)	nj	
Kategori registrasi		
Jenis obat *)	Baru Generik Produk Biologi	
Jenis Produk *) Pr	Produk Tunggal Produk Kombinasi Produk Combipack	
Golongan obat *)	Keras Bebas Bebas Terbatas Narkotika Psikotropika	
Nama Obat		
Bentuk Sediaan	Kekuatan Satuan ukuran	
Kelas Terapi	Y V	
	▼ Kode ATC ▼	
Kemasan Jenis dan Deskripsi)	▼	
Besar Kemasan		
: Pilih salah satu		-
Bentuk Sediaan, Kekuata Bentuk Sediaan		
: NIE : Nomor Izin Edar		
. KETERANGAN L	LENGKAP PENDAFTAR ⁸⁾	
lama Pendaftar		
Alamat Pendaftar	Nama jalan dan nomor Kota Negara	
Jamat Surat-menyurat	Nama jalan dan nomor Kota Negara	
	Nomor telepon & fax E-mail	
	L-man	
. STATUS PRODUK	KSI ^{aj}	
	2 11 250 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11	_
	Produksi dalam negeri Produksi sendiri	
Status Produksi *)	Produksi dalam negeri Produksi sendiri Produksi berdasarkan kontrak	

Dbat ditujukan hanya untuk el	kspor *) Ya	Tidak			
Nama Pemberi Lisensi				¥	
Alamat Pemberi Lisensi	Nama jalan dan non	nor Kot	ta ▼	Negara 🔻	
Produsen Nama	Alam	nat S	MF ") CPOB F	ungsi/Peran	
	Nama jalan dan nomor	Kota Negara			
?: Pilih salah satu ? : Tanda terin	a penyerahan	Grand Andrews			
. FORMULA *)					
. Zat Aktif					
Satuan Dosis CAS NO. Nama Jum		er hewan/manusia Produs		Negara Produsen	
* *	V		¥	¥ ¥	
V	V		¥	▼	
2. Eksipien CAS NO. Nama Jum	lah Satuan Sumb	er hewan/manusia Fungsi	Produsen	Negara Produsen	
AS NO. Nama Jum	Ian Satuan Sumo	r newan/manusia rungsi	▼	Negara Produsen ▼	
V V	T		V	¥	
Y Y Y	*		Y Y	¥	
. Pelarut		"			
CAS NO. Nama Jum	lah Satuan Sumb	er hewan/manusia	Produsen ▼	Negara Produsen ▼	
Y Y	*		¥	·	
Y Y	T		¥	٧	
*) : Diisi bila DMF dipersyaratkan dan tersed		A TOTAL STATE OF THE STATE OF T	▼	¥	
				A PART FOREST	WHAT IS A COMPANY MENTAL PROPERTY OF
E. INFORMASI OBAT					
Pemerian obat ***)					
		No. of the Co.			
	is Obat "")	Spesifikasi Obat	Metode Analis	is Obat	
Spesifikasi dan Metode Analis					
Spesifikasi dan Metode Analis			1		
Spesifikasi dan Metode Analis					
Indikasi *)					
Indikasi *) Posologi *)					
Indikasi *) Posologi *) Rute Pemberian Obat *)	ISTRASI				
Indikasi *) Posologi *) Rute Pemberian Obat *) F. INFORMASI PRAREG					
Indikasi *) Posologi *) Rute Pemberian Obat *) F. INFORMASI PRAREG	SISTRASI Ada Tidak				
Indikasi *) Posologi *) Rute Pemberian Obat *) F. INFORMASI PRAREG Hasil Praregistrasi (HPR) ')					
Indikasi **) Posologi **) Rute Pemberian Obat **) F. INFORMASI PRAREG					
Indikasi *) Posologi *) Rute Pemberian Obat *) F. INFORMASI PRAREG Hasil Praregistrasi (HPR)*)		Terbilang			

	2100
G. CARA PENYIMPANAN DAN BAT.	AS KEDALUWARSA
Cara Penyimpanan	
Batas Kedaluwarsa	
Batas Kedaluwarsa setelah kemasan	
dibuka/rekonstitusi*)	
7 : Diisi untuk bentuk sediaan tertentu, misalnya tetes mat	a (setelah kemasan dibuka) atau serbuk liofilisasi untuk rekonstitusi (setelah obat di rekonstitusi)
H. STATUS REGISTRASI DI NEGAR.	A LAIN *) ##
Negara State	us Registrasi Tanggal Persetujuan Golongan Obat
7 : Diisi hanya untuk Obat Baru, Produk Biologi dan 0	Not General Image
	rost supplies in these
I. INFORMASI PATEN *) ***)	
Judul Paten	Nomor Penerimaan Paten Tanggal Penerimaan Paten
7 : Лka ada	
J. RIWAYAT REGISTRASI ***)	
Kategori registrasi Tanı	ggal Pengajuan Tanggal NIE Masa Berlaku NIE
	resetujuan
K. KETERANGAN SISTEM PENOMO	RAN BETS
I DECENTION OF THE PARTY OF THE	
L. INFORMASI HARGA	
Kemasan	HNA'' HET'''
" : HNA : Harga Netto Apotek ") : HET : Harga Eceran Tertinggi	
M. KOMITMEN YANG HARUS DIPEN	
M. ROMITMEN TANG HARUS DIFEN	UNI
N. DOKUMEN TEKNIS	
Jenis Format Dokumen *) ACTD	ICH CTD
BAGIAN I Dokumen Administratif o	Jumlah ordner/map Jumlah Salinan
BAGIAIVI Bokumen Administratii (an Informasi Produk
BAGIAN II Dokumen Mutu	
BAGIAN III Dokumen Nonklinik	
BAGIAN IV Dokumen Klinik	
Je Strament Kinnik	
* Pilih salah satu	
O. KETERANGAN PETUGAS REGIST	RASI
Nama	
Tahatan	
Jabatan	
Alamat	
Nomor telepon & fax	

Nomor telepon genggam	
E-mail	

Keterangan:

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

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

PETUNJUK PENGISIAN FORMULIR REGISTRASI

A. URAIAN OBAT #)

1. Kategori Registrasi

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

2. Jenis Obat

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

3. Jenis Produk

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

a. Produk Tunggal, jika produk hanya terdiri dari Obat saja;

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

4. Golongan Obat

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

5. Nama Obat

Diisi dengan nama Obat yang didaftarkan.

6. Bentuk sediaan, kekuatan dan satuan ukuran

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

6.1. Bentuk sediaan:

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

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

6.2. Kekuatan sediaan:

Kekuatan sediaan dapat dinyatakan dengan bobot atau volume untuk:

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

6.3. Satuan ukuran:

Kadar Zat Aktif dan Eksipien dinyatakan dengan satuan ukuran:

Induan 20	at thirth dair bisospicit and accuracy	congain bacc	tour ourour	~
6.3.1.	Kilogram	disingkat	kg	
6.3.2.	Gram	disingkat	g	
6.3.3.	Miligram	disingkat	mg	
6.3.4.	Mikrogram	disingkat	mcg	
6.3.5.	Liter	disingkat	L	
6.3.6.	Mililiter	disingkat	mL	
6.3.7.	Sentimeter	disingkat	cm	
6.3.8.	Gram ekivalen	disingkat	grek	
6.3.9.	Miligram ekivalen	disingkat	mgrek	
6.3.10.	Unit internasional	disingkat	IU	
6.3.11.	Micromole	disingkat	mcmol	
6.3.12.	Mole	disingkat	mol	
6.3.13.	Nanogram	disingkat	ng	
6.3.14.	Sentimeter persegi	disingkat	cm ²	
6.3.15.	Colony forming units	disingkat	CFU	
6.3.16.	Plaque forming units	disingkat	PFU	
6.3.17.	Cell Culture Infectious Dose 50%	disingkat	CCID ₅₀	

7. Kelas Terapi dan Kode ATC

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

8. Kemasan (Jenis dan Deskripsi)

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

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

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

9. Besar Kemasan

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

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

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

10. Bentuk sediaan, kekuatan, dan kemasan lain

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

B. KETERANGAN LENGKAP PENDAFTAR #)

1. Nama Pendaftar

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

2. Alamat Pendaftar

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

3. Alamat Surat Menyurat

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

C. STATUS PRODUKSI #)

1. Status Produksi

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

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

2. Obat ditujukan hanya untuk ekspor

Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan, yaitu "Ya" jika Obat ditujukan hanya untuk ekspor dan "Tidak" jika Obat tidak hanya ditujukan untuk diekspor.

3. Nama Pemberi Lisensi

Diisi dengan nama Industri Farmasi pemberi lisensi.

4. Alamat Pemberi Lisensi

Diisi dengan alamat Industri Farmasi pemberi lisensi lengkap dengan nama jalan, nomor, kota, dan negara.

5. Produsen

Diisi dengan keterangan lengkap produsen yaitu Industri Farmasi yang terlibat dalam proses produksi misalnya pembuatan Zat Aktif (khusus Produk Biologi), Obat setengah jadi/granulasi/bentuk sediaan setengah jadi (bulk) atau Obat jadi dan/atau pelarut dan/atau alat bantu penggunaan Obat, pengemasan primer dan/atau sekunder, penanggung jawab untuk pelulusan bets atau lainnya.

5.1. Nama

Diisi dengan nama Industri Farmasi pembuat Obat.

5.2. Alamat

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

5.3. SMF (Site Master File) ##)

Diisi dengan tanda centang $(\sqrt{})$ bila SMF dipersyaratkan dan tersedia.

5.4. CPOB

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

5.5. Fungsi/Peran

Diisi dengan jenis pelaksanaan kegiatan (tahapan pembuatan) yang dikerjakan oleh produsen, misalnya pembuatan Zat Aktif (khusus Produk Biologi), Obat setengah jadi/granulasi/bentuk sediaan setengah jadi (bulk) atau Obat jadi dan/atau pelarut dan/atau alat bantu penggunaan Obat, pengemasan primer dan/atau sekunder, penanggung jawab untuk pelulusan bets atau lainnya.

D. FORMULA #)

1. Zat Aktif

1.1 Satuan dosis

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

- 1.2 CAS No.
 Diisi sesuai Zat Aktif yang digunakan.
- 1.3 Nama
 - 1.3.1 Zat Aktif dituliskan sesuai International Nonproprietary Names Modified (INNM).
 Bila nama belum tercantum dalam INNM, dituliskan sesuai United States Adopted Names (USAN) atau British Approved Name Modified (BANM).
 - 1.3.2 Zat Aktif dalam bentuk ester atau garam dituliskan bentuk ester atau garamnya.
 - 1.3.3 Zat Aktif berupa garam anorganik yang mengandung air kristal harus dituliskan nama kimianya secara tepat termasuk air kristal yang dikandungnya. Contoh: Amoxicillin trihydrate.
 - 1.3.4 Sesepora logam (trace element) dituliskan nama kimia garamnya yang tepat termasuk air kristal yang dikandungnya, di samping logamnya.
- 1.4 Jumlah Diisi sesuai jumlah Zat Aktif yang digunakan per satuan dosis.
- 1.5 Satuan Diisi sesuai satuan Zat Aktif yang digunakan (lihat tata cara penulisan satuan ukuran pada bagian A.6.3).
- 1.6 Sumber hewan/manusia
 Pada kolom pertama dicantumkan "Ya" jika Zat Aktif bersumber dari hewan/manusia dan "Tidak" jika Zat Aktif tidak bersumber dari hewan/manusia.

Pada kolom kedua dicantumkan jenis hewan atau manusia sebagai sumber Zat Aktif.

Contoh: Ya; bovine.

Ya; human/manusia.

1.7 Produsen

Diisi dengan nama produsen Zat Aktif disertai alamat lengkap dengan nama jalan, nomor, dan kota.

- 1.8 DMF (Drug Master File)^{##})
 Diisi dengan tanda centang (√) bila DMF dipersyaratkan dan tersedia.
- Negara Produsen
 Diisi dengan negara produsen Zat Aktif.

2. Eksipien

- CAS No.
 Diisi sesuai Eksipien yang digunakan.
- 2.2 Nama
 Eksipien dan Eksipien dalam kombinasi dituliskan sesuai nama International Nonproprietary Names (INN) dan International Nonproprietary Names Modified (INNM).

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

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

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

2.3 Jumlah

Diisi sesuai jumlah Eksipien yang digunakan per satuan dosis.

2.4 Satuan

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

2.5 Sumber hewan/manusia

Pada kolom pertama dicantumkan "Ya" jika Eksipien bersumber dari hewan/manusia dan "Tidak" jika Eksipien tidak bersumber dari hewan/manusia.

Pada kolom kedua dicantumkan jenis hewan atau manusia sebagai sumber Eksipien.

Contoh: Ya; bovine.

Ya; human/manusia.

2.6 Fungsi

Diisi sesuai fungsi/kegunaan Eksipien yang digunakan.

2.7 Produsen

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

2.8 Negara Produsen

Diisi dengan negara produsen Eksipien.

3. Pelarut

3.1. CAS No.

Diisi sesuai pelarut yang digunakan.

3.2. Nama

Pelarut dituliskan sesuai dengan nama yang tercantum dalam Farmakope Indonesia. Bila zat tersebut tidak terdapat dalam Farmakope Indonesia dituliskan nama sesuai dengan judul dalam Merck Index. Bila zat tersebut tidak terdapat dalam Merck Index, dituliskan nama kimianya sesuai dengan nomenklatur dari IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) atau IUB (International Union of Biochemistry).

3.3. Jumlah

Diisi sesuai jumlah pelarut yang digunakan per satuan dosis.

3.4. Satuan

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

3.5. Sumber hewan/manusia

Pada kolom pertama dicantumkan "Ya" jika pelarut bersumber dari hewan/manusia dan "Tidak" jika pelarut tidak bersumber dari hewan/manusia.

Pada kolom kedua dicantumkan jenis hewan atau manusia sebagai sumber pelarut.

Contoh: Ya; bovine.

Ya; human/manusia.

3.6. Produsen

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

3.7. Negara Produsen

Diisi dengan negara produsen pelarut.

E. INFORMASI OBAT

1. Pemerian Obat ##)

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

2. Spesifikasi dan Metode Analisis Obat ##)

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

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

3. Indikasi #)

Dicantumkan indikasi yang diajukan atau yang telah disetujui secara lengkap. Merupakan indikasi pemakaian Obat dalam terapi, dicantumkan jenis-jenis penyakit yang diindikasikan.

4. Posologi #)

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

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

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

F. INFORMASI PRAREGISTRASI

- Hasil Praregistrasi (HPR)
 Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan sesuai ada/tidaknya HPR.
- 2. Tanggal Penerbitan HPR
 Diisi dengan tanggal penerbitan HPR.
- 3. Kategori Registrasi
 Pada kolom pertama dicantumkan kategori Registrasi sesuai yang diajukan atau sesuai yang tercantum pada HPR.

Pada kolom kedua dicantumkan informasi jenis kategori Registrasi secara rinci.

Contoh: - Obat Baru dengan Zat Aktif baru.

- Obat Generik yang memerlukan uji klinik.

4. Biaya Evaluasi

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

5. Jalur Evaluasi

Diisi dengan tanda centang (√) pada salah satu pilihan jalur evaluasi sesuai kategori Registrasi yang diajukan, atau sesuai yang tercantum pada HPR, yaitu 300 HK, 150 HK, 120 HK, 100 HK, 40 HK, 10 HK, atau 7 HK.

G. CARA PENYIMPANAN DAN BATAS KEDALUWARSA

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

H. STATUS REGISTRASI DI NEGARA LAIN ##)

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

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

2. Status Registrasi

Diisi dengan status Registrasi di negara lain

3. Tanggal Persetujuan

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

4. Golongan Obat

Diisi dengan golongan Obat di negara lain.

I. INFORMASI PATEN ##)

Diisi jika ada.

1. Judul Paten

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

2. Nomor Penerimaan Paten

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

3. Tanggal Penerimaan Paten

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

J. RIWAYAT REGISTRASI ##)

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

Kategori Registrasi

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

2. Tanggal Pengajuan

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

3. Tanggal Persetujuan

Diisi dengan tanggal persetujuan untuk Obat yang disetujui sebelumnya.

4. NIE

Diisi dengan NIE (Nomor Izin Edar) Obat yang disetujui sebelumnya.

Masa Berlaku NIE

Diisi dengan masa berlaku NIE untuk Obat yang disetujui sebelumnya.

K. KETERANGAN SISTEM PENOMORAN BETS

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

L. INFORMASI HARGA

1. Kemasan

Diisi sesuai besar kemasan yang akan didaftarkan.

2. HNA

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

3. HET

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

M. KOMITMEN YANG HARUS DIPENUHI

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

N. DOKUMEN TEKNIS

1. Jenis Format Dokumen

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

- 2. Bagian I (Dokumen Administratif dan Informasi Produk)
 Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian I (Dokumen Administratif dan Informasi Produk).
- 3. Bagian II (Dokumen Mutu)
 Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian II (Dokumen Mutu).
- 4. Bagian III (Dokumen Nonklinik)
 Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian III
 (Dokumen Nonklinik).
- 5. Bagian IV (Dokumen Klinik)
 Diisi sesuai jumlah ordner/map dan jumlah salinan untuk Bagian IV (Dokumen Klinik).

O. KETERANGAN PETUGAS REGISTRASI ##)

Diisi dengan data diri petugas Registrasi.

1. Nama

Diisi dengan nama lengkap petugas Registrasi Industri Farmasi Pendaftar.

2. Jabatan

Diisi dengan jabatan petugas Registrasi di Industri Farmasi Pendaftar.

3. Alamat

Diisi dengan alamat petugas Registrasi yang dapat dihubungi.

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

Keterangan:

Harus diisi pada saat pengajuan praregistrasi dan <u>tidak dapat</u> diperbaharui pada saat pengajuan Registrasi.

##): Diisi pada saat pengajuan praregistrasi dan <u>dapat</u> diperbaharui pada saat pengajuan Registrasi.

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

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA.

ttd.

PENNY K. LUKITO

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

TATA CARA PENYUSUNAN DOKUMEN REGISTRASI

Dokumen registrasi terdiri dari empat bagian sebagai berikut:

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

Dokumen registrasi dapat berupa hardcopy atau softcopy.

I. Dokumen Registrasi Hardcopy

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

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

A. Jumlah salinan dokumen registrasi

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

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

B. Ukuran kertas

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

C. Huruf

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

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

D. Warna ordner atau map

Untuk dokumen hardcopy mengikuti ketentuan sebagai berikut:

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

E. Penomoran ordner/map

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

F. Identifikasi ordner/map

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

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

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

G. Identifikasi dokumen

Pada setiap dokumen harus dicantumkan informasi berikut:

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

Bagian x, Ord. X, Subbagian x.x

Dimana:

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

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

H.Penomoran halaman

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

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

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

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

Dimana:

Bag. x : bagian dari dokumen (Bagian)

Ord. X : nomor ordner spesifik

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

(subbagian)

Hal. xx : halaman dari subbagian terkait

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

I. Penomoran halaman untuk dokumen tambahan data

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

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

J. Dokumen dengan format ICH CTD

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

II. Dokumen Registrasi Softcopy

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

III. Tambahan Data

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

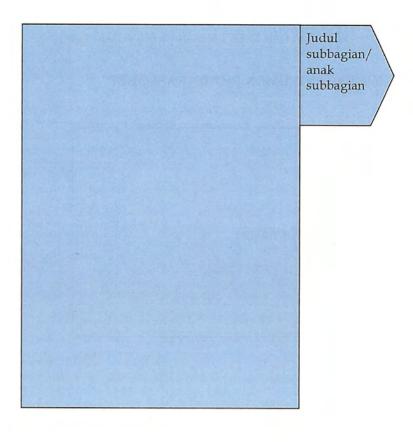
PENNY K. LUKITO

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

CONTOH DOKUMEN REGISTRASI OBAT

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

-66-CONTOH KERTAS PEMBATAS



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

BAGIAN I : DOKUMEN ADMINISTRATIF

Ordner.... dari

-68-DAFTAR ISI KESELURUHAN

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

		Ord, Subbag, 1
	P6 Baku Pembanding	x, B.P6, xx
	P7 Spesifikasi dan Metode Pengujian Kemasan	x, B.P7, xx
	P8 Stabilitas	x, B.P8, xx
	P9 Bukti Ekivalensi (bila perlu)	x, B.P9, xx
Subbagian C	Daftar Pustaka	x, C, xx
BAGIAN III	DOKUMEN NONKLINIK	
Subbagian A	Tinjauan Studi Nonklinik	x, A, xx
Subbagian B	Ringkasan dan Matriks Studi Nonklinik	x, B, xx
Subbagian C	Laporan Studi Nonklinik	x, C, xx
Subbagian D	Daftar Pustaka	x, D, xx
BAGIAN IV	DOKUMEN KLINIK	
Subbagian A	Tinjauan Studi Klinik	x, A, xx
Subbagian B	Ringkasan Studi Klinik	x, B, xx
Subbagian C	Matriks Studi Klinik	x, C, xx
Subbagian D	Laporan Studi Klinik	x, D, xx
Subbagian E	Daftar Pustaka	x, E, xx

Nama Obat :

Bentuk Sediaan :

Komposisi :

Jenis dan Besar Kemasan :

Nama Pendaftar :

Nama Produsen :

BAGIAN II : DOKUMEN MUTU

Ordner.... dari

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

BAGIAN III : DOKUMEN NONKLINIK

Ordner.... dari

Nama Obat :

Bentuk Sediaan :

Komposisi :

Jenis dan Besar Kemasan :

Nama Pendaftar :

Nama Produsen :

BAGIAN IV : DOKUMEN KLINIK

Ordner.... dari

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

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

DOKUMEN ADMINISTRATIF

- 1. Surat Pengantar.
- 2. Formulir Registrasi.
- 3. Pernyataan Pendaftar.
- 4. Sertifikat dan Dokumen Administratif Lain.
 - 4.1. Obat Produksi Dalam Negeri.
 - 4.1.1. Izin Industri Farmasi.
 - 4.1.2. Sertifikat CPOB yang masih berlaku untuk bentuk sediaan yang didaftarkan.
 - 4.1.3. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
 - 4.1.4. Data inspeksi CPOB terakhir dan perubahan terkait paling lama dua tahun yang dikeluarkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.

4.2. Obat Lisensi.

- 4.2.1. Izin Industri Farmasi atau dokumen penunjang dengan bukti yang cukup untuk badan/institusi riset sebagai pemberi lisensi.
- 4.2.2. Izin Industri Farmasi sebagai penerima lisensi.
- 4.2.3. Sertifikat CPOB Industri Farmasi penerima lisensi yang masih berlaku untuk bentuk sediaan yang didaftarkan.
- 4.2.4. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
- 4.2.5. Perjanjian lisensi.
- 4.3. Obat Kontrak Produksi Dalam Negeri.
 - 4.3.1. Izin Industri Farmasi Pendaftar atau Pemberi Kontrak.
 - 4.3.2. Izin Industri Farmasi sebagai Penerima Kontrak.
 - 4.3.3. Sertifikat CPOB Industri Farmasi Pendaftar atau Pemberi Kontrak yang masih berlaku.
 - 4.3.4. Sertifikat CPOB Industri Farmasi Penerima Kontrak yang masih berlaku sesuai bentuk sediaan Obat yang dikontrakkan.
 - 4.3.5. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
 - 4.3.6. Perjanjian kontrak.
- 4.4. Obat Khusus Ekspor.
 - 4.4.1. Izin Industri Farmasi.
 - 4.4.2. Sertifikat CPOB Pendaftar.

- 4.4.3. Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dari produsen sesuai bentuk sediaan yang didaftarkan (untuk Obat Impor khusus ekspor).
- 4.4.4. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.

4.5. Obat Impor.

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

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

DOKUMEN MUTU

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

Dokumen mutu terdiri dari:

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

SUBBAGIAN A: RINGKASAN DOKUMEN MUTU

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

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

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

Susunan dan informasi yang tercantum dalam RDM adalah sebagai berikut:

S ZAT AKTIF

- S1 Informasi Umum Ringkasan informasi dari S1 subbagian B.
- S2 Proses Produksi dan Sumber Zat Aktif Ringkasan informasi dari S2 subbagian B, termasuk :
 - Nama dan alamat produsen.
 - Ringkasan proses pembuatan dan kontrol proses. Untuk Produk Biologi harus mencakup informasi mulai dari bank sel, termasuk

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

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

S3 Karakterisasi

Zat Aktif baru:

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

Produk Biologi:

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

Zat Aktif baru dan Produk Biologi:

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

Obat Generik:

Sesuai persyaratan kompendial atau informasi yang setara dari produsen.

S4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Zat Aktif

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

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

Obat Generik:

Mengikuti persyaratan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

S5 Baku Pembanding

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

Obat Generik:

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

S6 Spesifikasi dan Pengujian kemasan

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

S7 Stabilitas

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

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

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

Obat Generik:

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

P OBAT JADI

P1 Pemerian dan Formula

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

P2 Pengembangan Produk

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

Obat Generik:

Justifikasi dapat menggunakan data literatur.

P3 Proses Pembuatan

Informasi dari butir P3 subbagian B, mencakup:

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

P4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Eksipien

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

Obat Generik:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

P5 Spesifikasi dan Metode Pengujian Obat

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

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

Obat Generik:

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

P6 Baku Pembanding

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

Obat Generik:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi yang setara dari produsen.

P7 Spesifikasi dan Pengujian Kemasan

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

P8 Stabilitas

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

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

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

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

P9 Data Ekivalensi

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

SUBBAGIAN B: DOKUMEN MUTU

S ZAT AKTIF

S1 Informasi Umum

S1.1 Tata Nama

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

S1.2 Rumus Kimia

Zat Aktif baru:

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

Produk Biologi:

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

Obat Generik:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S1.3 Sifat-sifat umum

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

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

S2 Proses Produksi dan Sumber Zat Aktif

S2.1 Produsen

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

S2.2 Uraian dan Kontrol Proses Pembuatan

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

Zat Aktif baru:

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

Produk Biologi:

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

Pustaka: Pedoman ICH Q5A, Q5B dan Q6B.

S2.3 Kontrol terhadap bahan

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

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

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

Produk Biologi:

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

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

S2.4 Kontrol terhadap Tahapan Kritis dan Senyawa Antara

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

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

Pustaka: Pedoman ICH O6A, O6B.

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

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

Pustaka: Pedoman ICH O5C.

S2.5 Validasi proses dan/atau Evaluasi

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

Produk Biologi:

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

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

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

Pustaka: Pedoman ICH Q5A, Q5D, dan Q6B.

S2.6 Pengembangan proses pembuatan

Zat Aktif baru:

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

Pustaka: Pedoman ICH Q3A.

Produk Biologi:

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

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

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

Pustaka: Pedoman ICH Q6B.

S3 Karakterisasi

S3.1 Elusidasi dari struktur dan Karakterisasi

Zat Aktif baru:

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

Pustaka: Pedoman ICH O6A.

Produk Biologi:

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

Pustaka: Pedoman ICH Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S3.2 Bahan Pengotor

Informasi bahan pengotor perlu dicantumkan.

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

Obat Generik:

Persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Zat Aktif

S4.1 Spesifikasi

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

Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A.

Produk Biologi:

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

Pustaka: Pedoman ICH Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

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

S4.2 Prosedur analisis

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

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S4.3 Validasi Prosedur Analisis

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

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

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Dipersyaratkan hanya untuk metode non-Farmakope.

Referensi: ASEAN Guideline for Validation of Analytical Procedure.

S4.4 Analisis Bets

Uraian analisis bets dan hasil analisis perlu dicantumkan. Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q3A, Q3C dan Q6A; Produk Biologi: Q6B.

S4.5 Justifikasi spesifikasi

Justifikasi penetapan spesifikasi Zat Aktif perlu dicantumkan.

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

S5 Baku Pembanding

Informasi mutu baku pembanding atau bahan baku yang digunakan untuk pengujian Zat Aktif, perlu dicantumkan.
Pustaka: Pedoman ICH, Obat Baru: Q6A; Produk Biologi: Q6B.

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

S6 Spesifikasi dan pengujian kemasan

Obat Baru dan Produk Biologi:

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

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

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

S7 Stabilitas

Ringkasan Stabilitas dan Kesimpulan

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

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

Protokol Stabilitas Pascapemasaran dan Komitmen Stabilitas

Protokol uji stabilitas pascapemasaran dan komitmen untuk melakukan uji stabilitas.

Pustaka: Pedoman ICH Q1A (R2) dan Q5C.

Data Stabilitas

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

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Data stabilitas dari produsen atau informasi lain yang setara.

P OBAT

P1 Pemerian dan Formula

Uraian dan komposisi Obat harus dicantumkan, seperti:

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

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

P2 Pengembangan Produk

P2.1 Informasi Studi Pengembangan

Obat dengan Zat Aktif baru dan Produk Biologi:

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

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

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

P2.2 Komponen Obat

P2.2.1 Zat Aktif

Obat dengan Zat Aktif baru dan Produk Biologi:

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

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Informasi sesuai data literatur.

P2.2.2 Eksipien

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Informasi sesuai data literatur.

P2.3 Obat

P2.3.1 Pengembangan Formula

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

P2.3.2 Overages

Overages dalam formulasi yang dicantumkan pada butir P1 harus dijelaskan.

P2.3.3 Sifat Fisikokimia dan Biologi

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

P2.4 Pengembangan Proses Pembuatan

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

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

Obat Generik: mengacu kepada P3.2.

P2.5 Sistem Kemasan

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

P2.6 Atribut Mikrobiologi

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

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

P2.7 Kompatibilitas

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Data literatur dapat digunakan.

P3 Prosedur Pembuatan

P3.1 Produsen Obat

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

P3.2 Formula Bets

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

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

Pustaka: Pedoman ICH, Produk Biologi: Q6B.

P3.3 Proses Pembuatan dan Kontrol Proses

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

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

P3.4 Kontrol terhadap Tahapan Kritis dan Produk Antara

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

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

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

P3.5 Validasi Proses dan/atau Laporan

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

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

ASEAN Guideline on process validation

P4 Spesifikasi dan Metode Pengujian Eksipien

P4.1 Spesifikasi

Spesifikasi Eksipien.

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P4.2 Prosedur Analisis

Prosedur analisis yang digunakan untuk pengujian Eksipien dicantumkan jika diperlukan.

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P4.3 Eksipien bersumber dari hewan dan/atau manusia

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

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P4.4 Eksipien Baru

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

P5 Spesifikasi dan Metode Pengujian Obat

P5.1 Spesifikasi

Spesifikasi Obat harus dicantumkan.

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

P5.2 Prosedur Analisis

Prosedur analisis yang digunakan untuk pengujian Obat harus dicantumkan.

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

P5.3 Laporan Validasi Metode Analisis

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

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

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

Referensi: ASEAN Guideline for validation of analytical procedure.

P5.4 Analisis Bets

Uraian bets dan hasil analisis bets perlu dicantumkan.

Produk Biologi:

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

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

Obat Generik dan Variasi Major:

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

P5.5 Karakterisasi Zat Pengotor

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

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P5.6 Justifikasi Spesifikasi

Justifikasi penetapan spesifikasi Obat perlu diberikan.

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Persyaratan sesuai Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P6 Baku Pembanding

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

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

Sesuai persyaratan Farmakope atau informasi lain yang setara dari produsen.

P7 Spesifikasi dan Metode Pengujian Kemasan

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

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

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

Informasi yang dicantumkan harus sesuai pada P2.

P8 Stabilitas

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

Ringkasan Stabilitas dan Kesimpulan

Obat dengan Zat Aktif baru dan Produk Biologi:

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

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

Obat Generik, Variasi Major, Variasi Minor:

ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product.

Protokol Stabilitas Pascapemasaran dan Komitmen Uji Stabilitas

Protokol stabilitas pascapemasaran dan komitmen pelaksanaan uji stabilitas perlu diberikan.

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

Obat Generik:

ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product.

Data Stabilitas

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

Pustaka:

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

P9 Bukti Ekivalensi

Persyaratan untuk Obat Generik dan Variasi Major:

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

Pustaka:

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

SUBBAGIAN C: DAFTAR PUSTAKA

Daftar pustaka harus disertakan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

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

DOKUMEN NONKLINIK

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

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

SUBBAGIAN A: TINJAUAN STUDI NONKLINIK

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

1. Aspek Umum

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

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

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

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

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

2. Isi dan Struktur Format

Tinjauan Studi Nonklinik harus ditampilkan sesuai dengan urutan sebagai berikut:

Tinjauan Studi Nonklinik

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

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

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

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

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

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

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

Ekstrapolasi data dari hewan ke manusia harus mempertimbangkan:

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

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

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

SUBBAGIAN B: RINGKASAN DAN MATRIKS STUDI NONKLINIK

1. Ringkasan Studi Nonklinik

1.1 Pendahuluan

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

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

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

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

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

1.2 Uraian Umum

Urutan Uraian Informasi di dalam setiap bagian.

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

Urutan spesies adalah sebagai berikut:

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

Rute pemberian Obat diurutkan sebagai berikut:

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

Penggunaan Tabel dan Gambar

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

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

Panjang Ringkasan Studi Nonklinik

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

Urutan Ringkasan dan Matriks Studi

Direkomendasiakan urutan sebagai berikut:

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

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

2. Isi Ringkasan dan Matriks Studi Nonklinik

2.1 Pendahuluan

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

 Informasi singkat mengenai struktur Obat (sebaiknya, diagram struktur juga dicantumkan) dan sifat-sifat farmakologinya.

 Informasi mengenai indikasi klinis, dosis, dan lama penggunaan yang diajukan untuk Obat tersebut.

2.2 Farmakologi

2.2.1 Ringkasan

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

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

2.2.1.1 Ringkasan singkat

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

2.2.1.2 Farmakodinamik primer

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

2.2.1.3 Farmakodinamik sekunder

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

2.2.1.4 Farmakologi keamanan

Studi farmakologi keamanan diringkas dan dievaluasi pada bagian ini. Pada beberapa kasus, studi farmakodinamik sekunder dapat memberikan kontribusi pada evaluasi keamanan Obat bila studi tersebut memprediksi atau menilai potensi efek samping Obat pada manusia. Dalam kasus demikian, studi farmakodinamik sekunder ini harus dipertimbangkan bersama-sama dengan studi farmakologi keamanan.

2.2.1.5 Farmakodinamik interaksi Obat

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

2.2.1.6 Pembahasan dan Kesimpulan

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

2.2.1.7 Tabel dan Gambar

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

2.2.2 Matriks Studi Farmakologi (lihat Daftar Matriks Studi)

2.3. Farmakokinetik

2.3.1 Ringkasan

Urutan Ringkasan Farmakokinetik sebagai berikut:

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

2.3.1.1. Ringkasan Singkat

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

2.3.1.2. Metode Analisis

Bagian ini harus berisi ringkasan singkat mengenai metode analisis untuk sampel biologis, termasuk deteksi dan batas kuantifikasi suatu prosedur analisis. Jika memungkinkan, data validasi untuk metode analisis dan stabilitas sampel biologis dibahas pada bagian ini. Dampak potensial dari metode analisis yang berbeda pada interpretasi hasil harus dibahas pada bagian yang relevan berikut ini.

2.3.1.3. Absorpsi

Data berikut harus diringkas pada bagian ini:

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

2.3.1.4 Distribusi

Data berikut harus diringkas pada bagian ini:

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

2.3.1.5 Metabolisme (Perbandingan Antarspesies)

Data berikut harus diringkas pada bagian ini:

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

2.3.1.6 Ekskresi

Data berikut harus diringkas pada bagian ini:

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

2.3.1.7 Farmakokinetik Interaksi Obat

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

2.3.1.8 Studi Farmakokinetik Lain

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

2.3.1.9 Pembahasan dan Kesimpulan

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

2,3.1.10 Tabel dan Grafik

Narasi tabel dan grafik dapat dimasukkan pada butirbutir yang sesuai diseluruh ringkasan narasi. Sebagai alternatif, tabel dan grafik dimasukkan pada akhir ringkasan.

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

2.4. Toksikologi

2.4.1 Ringkasan

Urutan Ringkasan Toksikologi harus sebagai berikut:

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

2.4.1.1. Ringkasan Singkat

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

Program Toksikologi

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

^{*} Kolom ini harus dicantumkan hanya jika metabolitnya yang diteliti.

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

2.4.1.2. Toksisitas Dosis-Tunggal

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

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

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

2.4.1.4. Genotoksisitas

Studi harus diringkas dengan urutan sebagai berikut:

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

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

- Studi jangka panjang (berdasarkan spesies), termasuk studi penentuan rentang dosis yang tidak sesuai apabila dimasukkan pada bagian toksisitas atau farmakokinetik dosis berulang.
- Studi jangka pendek atau menengah (termasuk studi penentuan rentang dosis yang tidak sesuai apabila dimasukkan dalam bagian toksisitas atau farmakokinetik dosis berulang).
- Studi-studi lainnya.
- 2.4.1.6. Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan (termasuk dosis penentuan rentang dosis dan evaluasi toksikokinetik pendukung)

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

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

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

2.4.1.7. Toleransi Lokal

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

2.4.1.8. Studi Toksisitas Lainnya (Jika ada)

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

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

2.4.1.9. Pembahasan dan Kesimpulan

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

2.4.1.10. Tabel dan Gambar

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

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

3. Ringkasan Matriks Studi Nonklinik

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

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

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

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

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

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

SUBBAGIAN C: LAPORAN STUDI NONKLINIK

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

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

1. Daftar Isi Laporan Studi Nonklinik

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

Ilustrasi Bagian dari Daftar Isi Laporan Studi Nonklinik

1.1. Toksisitas Dosis-Berulang

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

pada tikus.

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

pada tikus.

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

pada anjing.

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

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

1.2. Genotoksisitas

1.2.1. In vitro

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

2. Laporan Studi

Laporan studi harus disajikan dengan urutan berikut:

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

2.2 Farmakokinetik

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

2.3 Toksikologi

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

2.3.6 Toleransi Lokal

2.3.7 Studi Toksisitas Lain (bila ada)

2.3.7.1 Antigenisitas.

2.3.7.2 Imunotoksisitas.

2.3.7.3 Studi mekanistik (bila tidak termasuk dicantumkan di tempat lain).

2.3.7.4 Ketergantungan.

2.3.7.5 Metabolit.

2.3.7.6 Pengotor.

2.3.7.7 Studi lain.

SUBBAGIAN D: DAFTAR PUSTAKA

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

MATRIKS: FORMAT BAKU MATRIKS RINGKASAN STUDI NONKLINIK

MAIRIKS	5: FORMAT BAKU MATRIKS KINGKASAN STUDI NONKLINIK
2.2.2	Farmakologi
2.2.2.1	Farmakologi: tinjauan
2.2.2.2	Farmakodinamik primer*
2.2.2.3	Farmakodinamik sekunder*
2.2.2.4	Farmakologi keamanan
2.2.2.5	Farmakodinamik interaksi obat*
0.00	Promote delication
2.3.2	Farmakokinetik
2.3.2.1	Farmakokinetik: tinjauan
2.3.2.2	Metode analisis dan laporan validasi*
2.3.2.3	Farmakokinetik: absorpsi setelah dosis tunggal
2.3.2.4	Farmakokinetik: absorpsi setelah dosis berulang
2.3.2.5	Farmakokinetik: distribusi organ
2.3.2.6	Farmakokinetik: ikatan protein plasma
2.3.2.7	Farmakokinetik: studi pada hewan hamil atau menyusui
2.3.2.8	Farmakokinetik: studi distribusi lainnya
	Farmakokinetik: metabolisme in vivo
	Farmakokinetik: metabolisme in vitro
	Farmakokinetik: jalur metabolik yang mungkin
	Farmakokinetik: induksi/hambatan enzim yang pemetabolisme obat
2.3.2.13	Farmakokinetik: ekskresi
	Farmakokinetik: ekskresi melalui empedu
2.3.2.15	Farmakokinetik: interaksi obat
2.3.2.16	Farmakokinetik: lain-lain
2.4.2	Toksikologi
2.4.2.1	Toksikologi: Toksikologi:tinjauan
2.4.2.1	
	Toksikokinetik: tinjauan studi toksikokinetik
2.4.2.3	Toksikokinetik: tinjauan data toksikokinetik
2.4.2.4	Toksikologi: zat aktif
2.4.2.5	Toksisitas dosis tunggal
2.4.2.6	Toksisitas dosis berulang: studi nonpivotal
2.4.2.7	Toksisitas dosis berulang: studi pivotal
2.4.2.8	Genotoksisitas: in vitro
2.4.2.9	Genotoksisitas: in vivo
	Karsinogenisitas
	Toksisitas reproduksi dan pengembangan: studi nonpivotal
2.4.2.12	Toksisitas reproduksi dan pengembangan: fertilitas dar
04010	pengembangan embrionik awal sampai implantasi (pivotal)
	Toksisitas reproduksi dan pengembangan: efek pada pengembangan embriofetal (pivotal)
2.4.2.14	Toksisitas reproduksi dan pengembangan: efek pada pengembangan
	pra dan pascalahir, termasuk fungsi maternal (pivotal)
2.4.2.15	Studi pada hewan muda ^a

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

2.4.2.16 Toleransi lokal 2.4.2.17 Studi toksisitas lain

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

The Common Technical Dossier - Data Studi Nonklinik

2.2.2.1 Farmakologi <u>Tinjauan</u> Obat Uji : (1)

<u>Jenis studi</u> <u>Sistem uji</u> <u>Cara pemberian</u> <u>Fasilitas Pengujian</u> <u>Nomor Studi</u> (4) Lokasi (3)

Farmakodinamik primer (2) Farmakodinamik sekunder Farmakologi keamanan Farmakodinamik Interaksi obat

Catatan: (1) International Nonproprietary Name (INN)

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

Vol.

Hal

- (3) Letak Technical Report dalam CTD sebaiknya ditunjukkan.
- (4) Atau No. Laporan (pada semua tabel)

2.2.2.4 Farmakologi Keamanan (1)

Obat Uji: (2)

Kepatuhan terhadap GLP Sistem Organ Spesies / Strain Jenis kelamin dan No. Studi (3) Cara Dosisa Temuan yang dinilai Pemberian (mg/kg) jumlah tiap kelompok penting

Catatan: (1) Seluruh studi farmakologi keamanan sebaiknya diringkas (2) International Nonproprietary Name (INN)

- (3) Atau No. Laporan (pada semua tabel) a Dosis tunggal kecuali jika dinyatakan lain

2.3.2.1 Farmakokinetik

Tinjauan

Obat Uji: (1)

Lokasi (3)

Jenis studi

Sistem Uji

Cara Pemberian

Fasilitas Pengujian

No. Studi

Vol. Hal

Absorpsi (2) Distribusi

Metabolisme Ekskresi

Farmakokinetik interaksi obat

Lain-lain

Catatan: (1) International Nonproprietary Name (INN)

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

(3) Letak Laporan Teknis dalam CTD sebaiknya ditunjukkan.

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

2.3.2.3 Farmakokinetik: Absorpsi setelah pemberian dosis tunggal

	Lokasi dalam CTD:	Volume. No studi.	Obat uji : <i>(1)</i> Halaman	
Spesies		-		
Jenis kelamin (J/B)/ jumlah hewan	(4)			
Kondisi pemberian pakan				
Pembawa/formulasi				
Cara pemberian				
Dosis (mg/kg)				27.7
Sampel (misal: darah, plasma, serum)				
Analit				
Penetapan Kadar (2)				
Parameter farmakokinetik				
Informasi tambahan (3)				
Catatan:				
(1) International Nonproprietary Name (INI	V)			
(2) Misalnya: HPLC, LSC dengan senyawa				
(3) Misalnya, narasi hasil secara singkat,		bedaan jenis kela	min, keterkaitan dengan dosi	s, atau komen <mark>t</mark> ar khusus.

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

Obat Uji:

2.3.2.5 Farmakokinetik: Distribusi organ	Format A Obat Uji : Lokasi dalam
CTD: Vol. Halaman	No studi.
Spesies: Jenis kelamin (J/B) Jumlah hewan: Kondisi pemberian pakan: Pembawa/formulasi: Cara pemberian: Dosis (mg/kg): Radionuklida:	
Aktivitas spesifik: Waktu sampling:	Kadar (unit)
<u>T(5)</u> <u>T ½</u> Jaringan/ organ	<u>T (2)</u> <u>T (3)</u> <u>T(4)</u>

2.3.2.5 Farmakokinetik : Distribus	si organ		Alternati	f Format	B Obat Uji: Lokasi dalam
Spesies: Jenis kelamin (J/B)/Jumlah hewa Kondisi pemberian pakan Pembawa/formulasi: Cara pemberian: Dosis (mg/kg): Radionuklida: Aktivitas spesifik: Analit/Penetapan Kadar (unit)	n:				No studi.
Waktu sampling: Jaringan /organ AUC t ½		Ct Γ/Ρ ¹⁾	<u>Waktu s</u> <u>Kadar</u>	and the same	<u>terakhir</u> waktu
Informasi tambahan:					
1)(Jaringan)/(Plasma)					

			Obat uji:	
Sistem studi:				
Target, sistem, dan metode uji				
	Lokasi dalam CTD			
<u>Spesies</u>	Konsentrasi yang diuji	% ikatan	No. Studi Volume	<u>Halaman</u>
Informasi tambahan :				
			AT year STORY	

2.3.2.7. Farmakokinetik: Studi pada hewan hamil atau menyusui (1)			
Transfer melalui placenta Spesies:	Obat Uji : <i>(2)</i> Lokasi dalam CTD: No studi:	Vol.	Halaman
Usia kehamilan/jumlah hewan : Pembawa/formulasi: Cara pemberian: Dosis (mg/kg) : Analit : Penetapan Kadar: Waktu (jam)			
Kadar/jumlah (% dosis) Dam: (3) Janin: (3)		1	
Informasi tambahan :			
Informasi tambahan:			
Ekskresi ke dalam air susu Spesies: Tanggal laktasi/ jumlah hewan: Kondisi pemberian pakan:	Lokasi dalam CTD ; No.Studi	Vol.	Halaman
Pembawa/formulasi: Dosis (mg/kg): Analit: Penetapan Kadar:			
Waktu (jam): Kadar: Air susu: Plasma: Air susu/plasma: Bayi baru lahir:		_	
Informasi tambahan:	i.e.		

Catatan untuk tabel 2.3.2.7

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

2.3.2.8 Farmakokinetik: Studi Distribusi lain

Obat Uji:

Jenis kelan	nin (J/B)/Jumlal mberian pakan: Formulasi: erian: kg): da:	Metabolisme <i>in viv</i> n hewan:	o			Obat	Uji:		
				% Senyawa	dalam Sar	npel		Lokasi	dalam CTD
Spesies	Sampel	Waktu atau Periode Sampling	% Dosis dalam Sampel	Senyawa Induk	_M1_	_M2_	_No studi	Vol	Halaman
	Plasma Urin Empedu Feses								
	Plasma Urin Empedu Feses								
	Plasma Urin Empedu Feses								
Informasi t		ıs dimasukkan sebaç	gai bahan perbar	ndingan (jika add	ı)				

2.3.2.10 Farmakokinetik: Metabolisme in vitro	Obat Uji:		
Sistem studi :	Lokasi dalam CTD: No. studi	Vol.	Halaman
Waktu			
Kadar:	_	-	
Senyawa			
Senyawa induk			
M-1			
M-2			

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

2.3.2.11 Farmakokinetik: Jalur Metabolisme yang Mungkin

Obat Uji:

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

2.3.2.12 Farmak	okinetik: Induksi/Inhibisi Enzim Metabolisme Obat	Obat Uji:		
Jenis studi:	Catatan. Hanya Studi Nonklinik	Lokasi dalam CTD: No. studi	Vol.	Halaman
Metode:				
Tabel hasil:				
Informasi tambal	nan:			

2.3.2.13 Farmakokine	tik: Eks	skresi Obat Uji: (1)
Spesies Jenis kelamin (J/B) / Kondisi pemberian pa Pembawa/Formulasi Cara pemberian		h hewan (3)
Dosis (mg/kg) Analit Penetapan kadar Rute ekskresi (4) Waktu 0 – T jam		<u>Urin Feses Total Urin Feses Total Urin Feses Total Urin Feses Total</u>
No studi		
Lokasi dalam CTD		
Informasi tambahan:	(2)	
Catatan:	(2)	International Nonproprietary Name (INN) Misalnya, narasi hasil secara singkat, perbedaan spesies, perbedaan jenis kelamin, keterkaitan dengan dosis, atau komentar khusus. Harus ada satu kolom untuk setiap studi yang dilaksanakan. Sebagai bahan perbandingan, informasi dosis maksimum yang direkomendasikan pada manusia harus dimasukkan. Dapat dikombinasi dengan tabel Absorpsi (jika sesuai)
	(4)	Rute lainnya (misalnya empedu, saluran napas) harus ditambahkan (jika studi dilakukan).

2.3.2.14 Farmakokinetik: Ekskresi kedalam empedu

Obat Uji:

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

	No. Studi.	Vol.	Halaman
Jenis studi:			
Metode:			
Tabel hasil:			
Informasi tambahan:			

2.3.2.16 Farmakokinetik: Studi Lain	Obat Uji: Lokasi dalam CTD: No. Studi.	Vol.	Halaman
Jenis studi:			
Metode:			
Tabel hasil:			
Informasi tambahan:			

Lokasi <u>Vol.</u> <u>Hal.</u>

(3)

2.4.2.1 Toksikolog				<u>Gambaran</u>			Obat Uji:	(1)
<u>Jenis Studi</u>	Spesies dan Strain	<u>Cara Pemberian</u>	Lama Pemberian <u>Obat</u>	Dosis (mg/kg ^a)	Kepatuhan terhadap GLP	Fasilitas <u>Pengujian</u>	Nomor <u>Studi</u>	L V H
Toksisitas Dosis Tunggal	(2)							(
Toksisitas Dosis berulang								
Genotoksisitas								
Karsinogenisitas	3							
Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan								
Toleransi Lokal								
Studi Toksisitas lainnya								
Catatan: (1) (2) (3) a-	Harus ada sat Harus dicantur	Tonproprietary Name (IN: u baris untuk setiap lap nkan lokasi Laporan Te sebutkan lain. Untuk to	oran toksikologi, de knis dalam CTD					

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

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

 (2) Harus ada satu baris untuk setiap laporan toksikokinetik, dengan urutan yang sama seperti CTD (bagian C, Toksikologi).
 - (3) Harus dicantumkan lokasi Laporan Teknis dalam CTD

2.4.2.3 Toksikokinetik

Tinjauan Studi Toksikokinetik

Obat Uji: (1)

(2)

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

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

Catatan:

- International Nonproprietary Name (INN).
 Semua batch yang digunakan dalam studi toksikologi harus dicantumkan secara berurutan.
 Studi Toksikologi setiap batch yang digunakan harus dijelaskan.

2.4.2.5	Toksisitas	Dosis	Tunggal	(1)
2	I OILDIDICUO	20010	- drapper	1-1

Obat Uji: (2)

Nomor

Studi

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

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

(2) International Nonproprietary Name (INN).

2.4.2.6. To	ksisitas Dosis Beru	ılang		Studi Nonpivotal (1)			Artikel uji: (2)
Spesies/ Strain	Cara Pemberian (Pembawa/ Formulasi)	Lama <u>Pemberian</u>	Dosis (mg/kg)	Jenis kelamin dan Jumlah per kelompok	NOAELa (mg/kg)	Temuan <u>Penting</u>	Nomor <u>Studi</u>

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

(2) International Nonproprietary Name (INN).

a - Dosis NOAEL.

2.4.2.7 (1) Toksisitas Dosis Berulang (2)	Judul Laporan			Obat <i>(3)</i>	Uji:
Spesies/Strain:	Lama Pembe	rian Obat:		o. Studi. okasi pada	
Umur Awal Studi:	Lama waktu			rD:	Vol. Hal.
Tanggal Dosis Pertama:	Cara Pember Pembawa/Fo			Kepatuhan	thd GLP:
Ciri-ciri Khusus: NOAEL:					
Dosis Harian (mg/kg)	0 (Kontrol)				
Jumlah Hewan Uji Toksikokinetik: AUC () <i>(4)</i>	<u>J:</u> <u>B:</u> (5)	<u>J:</u> <u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u> <u>B:</u>
Toksikokinetik. AUC () (4)	(5)				
<u>Temuan Penting</u> Mati atau dikorbankan					
Berat Badan (%a) Konsumsi Makanan (%a)	(5)				
Konsumsi Air ()	(5)				
Pengamatan Klinik Optalmoskopi					
Elektrokardiografi					
Tidak ada temuan					
- penting + Ringan	++ Sedang	+++ Berat	(6)		
(7) * - p<0.05 p<0.01					
Pada akhir pemberian dosis: Untul dicantumkan persentase perbedaan d			erata kelompok.	Untuk kelom	pok perlakuan,
a - Kemaknaan statistik berdasarkan dat			sentase perbedaa	n)	
		(Bersamb	ung)		

2.4	.2.7 (1) Toksisitas Dosis Berulang		N	o. Studi. (Sar	nbungan)				
	Dosis Harian (mg/kg) Jumlah Hewan Uji:	<u>0</u> (Kontrol) <u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>
	Hematologi:							-	
	Kimia Darah:								
	Analisis Urin:								
	Berat Organa (%):								
	Gross pathology:								
	Histopatologi:								
	Pemeriksaan Tambahan:								
	Evaluasi setelah pemberian obat: Jumlah yang Dievaluasi (8) (9)								
	Tidak ada temuan penting.								
(7) a -	- p<0.05 ** - p<0.01 Berat absolut dan relatif berbeda dari ko untuk berat organ absolut.	ontrol ke arah ya	ng ditur	njukkan. Ang	ka menunjukl	kan pers	entase p	erbedaa	an

Catatan untuk Tabel 2.4.2.7

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

0.400.416	20. 01.0.2		Judul	
2.4.2.8 (1)	3enotol	ksisitas: <i>In Vi</i>	ro laporan	Obat Uji: (2)
Uji untuk Induksi:			Jumlah Kadar Independen:	Nomor Studi.
Strain:			Jumlah Replikasi Kultur: Jumlah Sel/Kultur yang	Lokasi dalam CTD: Vol. Hal.
Sistem Metab	oolisme:		Dianalisis:	
Pembawa: Untuk Obat uji: Perlakuan:		Untuk Obat	uji: Untuk Kontrol Positif;	Kepatuhan terhadap GLP: Tanggal Perlakuan:
Efek Sitotoks Efek Genotok				
Elek Genotok	ISIK:			
	Aktiv	asi Obat	Kadar atau	
	Meta	<u>bolik Uji</u>	<u>Dosis</u> ((3))	
	Tanp	a		
	Aktiv	asi		
			(4)	
	Deng	an		
	Aktiv	asi		
Catatan:	(1)	Tabel dinomo	ri secara berurutan (misalnya, 2.4.2.8A, 2.4.2.8B). Has kut	il kadar replikasi agar ditampilkan pada
	(2)	The state of the s	Nonproprietary Name (INN).	
	(3)	Unit-unit har	es dimasukkan.	
	(4)	Bila terlihat d	danya endapan, hal ini harus disebutkan pada catatan	kaki
	(5)	Agar dicantu	nkan metode analisis statistik.	
(5) * - p<0.05		** - p<0	01	

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

Catatan:

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

(3) * -

p<0.05

** - p<0.01

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

(Bersambung)

 ^{* -} p<0.05
 ** - p<0.01
 Pada bulan keenam. Untuk kelompok kontrol, ditunjukkan rerata kelompok. Untuk kelompok perlakuan, ditunjukkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemaknaan statistik berdasarkan pada data sebenarnya (bukan pada persentase perbedaan)

2.4.2.10 (1) Karsinogenisitas		No Studi.	(lanjutan)				
Dosis harian (mg/kg) Jumlah yang dievaluasi <u>Jumlah hewan</u> <u>Dengan lesi neoplastik:</u> (7)	(Kontrol)) <u>J:</u> <u>B:</u>	0 (Kontrol) <u>J:</u> <u>B:</u>	– <u>J: B:</u>	<u>J:</u>	<u>B:</u>	<u>J:</u> <u>B</u>	<u>}:</u>
Temuan penting:							

Patologi *gross* Histopatologi – Nonneoplastik Lesi

Catatan untuk Tabel 2.4.2.10

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

2.4.2.11 Toksi	ksisitas reproduksi dan pengembangan		St	Studi Nonpivotal (1)		
Spesies/ Strain	Cara Pemberian Obat (Pembawa / Formulasi)	Periode Pemberian <u>Dosis</u>	Dosis mg/kg	Jumlah per kelompok	Temuan <u>Penting</u>	Nomor Studi

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

2.4.2.12 (1) Toksisitas reproduksi dan pengembangan -Judul Laporan: Obat Uii: (2) Fertilitas dan Pengembangan Embrio Awal hingga implantasi (3) Desain studi: Lama pemberian Obat: J: No. Studi Spesies/Strain: Hari Kawin: (8) Umur awal studi: Hari Bagian-C: Tanggal pemberian dosis pertama: Cara pemberian: Ciri-ciri khusus Pembawa/Formulasi: NOAEL: Fo Jantan: Fo Betina F1 Litters: Dosis harian (mg/kg) 0 (Kontrol) Jantan Toksikokinetik: AUC () (4) Jumlah hewan yang dievaluasi Jumlah hewan yang mati atau dikorbankan Pengamatan klinis Pengamatan nekropsi Berat badan (%a) Konsumsi makanan (%a) Rerata jumlah hari sebelum kawin Jumlah jantan yang kawin Jumlah jantan yang subur (5) Tidak ada temuan penting + Ringan ++ Sedang +++ Berat ** - p<0.01 (6) (7)* - p<0.05 Setelah empat minggu pemberian Obat. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemaknaan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan). (bersambung) 2.4.2.12 (1) Toksisitas reproduksi dan pengembangan No. Studi (Lanjutan) Dosis harian (mg/kg) 0 (Kontrol) Betina Toksikokinetik: AUC () (4) Jumlah yang dievaluasi Jumlah hewan mati atau dikorbankan Pengamatan klinis Pengamatan nekropsi Berat Badan Sebelum Kawin (%a) Berat Badan Sewaktu hamil (%a) Konsumsi Makanan Sebelum Kawin (%a) Konsumsi Makanan Sewaktu hamil (%a) Rerata Jumlah Siklus Estrus/14 hari Rerata Jumlah Hari Sebelum Kawin Jumlah Sperma Positif pada Betina Jumlah Betina yang Hamil Jumlah Aborsi atau dengan Total Resopsi Litter Rerata Jumlah Corpora Lutea Rerata Jumlah Implantasi % Rerata Kehilangan Praimplantasi Rerata Jumlah conceptuses hidup Rerata Jumlah Resorpsi Jumlah conceptuses mati % rerata kehilangan pascaimplantasi Tidak ada temuan penting. + Ringan ++ Sedang +++ Berat (6) (7)*- p<0.05 ** - p<0.01 Pada akhir periode kawin atau hamil. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok

uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemaknaan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan

persen perbedaan).

Catatan untuk tabel 2.4.2.12, 2.4.2.13 dan 2.4.2.14

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

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

2.4.2.13 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan

No. Studi.

(Bersambung)

Dosis Harian (mg/kg)

0 (Kontrol)

Litters:

Jumlah Litter yang dievaluasi

Jumlah Janin Hidup Rerata jumlah Resorpsi

Jumlah *Litter* dengan Janin Mati Rerata % Kehilangan Pascaimplantasi

Rerata Berat Badan Janin (g)

Rasio Jenis Kelamin

Janin

Kelainan Janin:

External Gross Anomali Viseral Anomali Rangka

Total Janin yang terpengaruh (Litter)

- Tidak ada temuan yang penting

* - p < 0.05 *

** - p < 0.01

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

+++ Berat (6)

2.4.2.14 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan

No. Studi (Lanjutan)

Dosis Harian (mg/kg) 0 (Kontrol)

F1 Litter.

Jumlah Litter yang dievaluasi Sebelum disapih Rerata Jumlah Implantasi

Rerata Jumlah Anak/Litter

Rerata Jumlah Anak Lahir Hidup / Litter Jumlah Litter dengan Anak Lahir Mati Anak yang Bertahan Hidup Sampai Hari ke-4 Anak yang Bertahan Hidup Sampai Disapih

Jumlah Total Litter yang Hilang Perubahan Berat Badan Anaka (g) Rasio Jenis Kelamin Anak Tanda-Tanda Klinik Anak

Pengamatan Pascakematian Anak

F1 Jantan: Setelah disapih Jumlah anak setelah disapih per Litter yang dievaluasi

+ Ringan

Jumlah mati atau dikorbankan

Pengamatan Klinik Pengamatan nekropsi Perubahan berat badan^b (g) Konsumsi Makanan (%c) Pemisahan Preputial Fungsi Sensorik Aktivitas Motorik

Kemampuan belajar dan mengingat Rerata Jumlah Hari Sebelum Kawin Jumlah Jantan yang Dikawinkan Jumlah Jantan yang Subur

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

a - Sejak lahir sampai disapih Sejak disapih sampai kawin

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

++ Sedang

2.4.2.14 (1) Toksisitas Reproduksi dan Pengembangan No. Studi (Lanjutan) Dosis Harian (mg/kg) 0 (Kontrol) Jumlah Anak Setelah Disapih yang Dievaluasi F1 Betina: Setelah disapih Jumlah yang Mati atau Dikorbankan Pengamatan Klinik Pengamatan Nekropsi Perubahan Berat Badan Sebelum kawina (g) Perubahan Berat Badan saat Hamil (g) Konsumsi Makanan Sebelum Kawin (%b) Konsumsi Makanan Saat Hamil (%B) Rerata Usia Patensi Vagina (Hari) Fungsi Sensorik Aktivitas Motorik Kemampuan belajar dan mengingat Rerata Jumlah Hari Sebelum Kawin Jumlah Betina dengan Positif Sperma Jumlah Betina yang Hamil Rerata Jumlah Corpora Lutea Rerata Jumlah Implantasi Rerata % Kehilangan Praimplantasi F2 Litter. Rerata jumlah zigot yang hidup/Litter Rerata Jumlah Resorpsi Jumlah Litter dengan zigot mati Jumlah zigot mati Rerata % kehilangan Pascaimplantasi Berat Badan Janin (g) Rasio Jenis Kelamin janin (% jantan) Anomali Janin Tidak ada temuan yang penting. + Ringan ++ Sedang +++ Berat (6) ** - p<0.01 (7)*- p<0.05 Sejak disapih sampai kawin. Pada akhir periode *premating* atau kehamilan. Untuk kelompok kontrol, dicantumkan rerata kelompok. Untuk kelompok uji, dicantumkan persentase perbedaan dari kontrol. Kemaknaan statistik berdasarkan data sebenarnya (bukan persen perbedaan).

(Bersambung)

	Reproduksi dan Pengembangan		No. Studi	(Lanjutan)
Dosis Harian (mg/kg) F1 Betina: Setelah disapih	Jumlah anak setelah disapih yang dievaluasi Jumlah yang mati atau dikorbankan yang hampir mati Pengamatan Klinik Pengamatan Nekropsi Perubahan Berat Badan Sebelum Kawin ^a (g) Perubahan Berat Badan saat Hamil (g) Konsumsi Makanan Sebelum Kawin (% ^b) Konsumsi Makanan Saat Hamil (% ^a b)	0 (Kontrol)		
<u>F2 Litter.</u>	Rerata usia Patensi Vagina (hari) Fungsi Sensorik Aktivitas Motorik Kemampuan belajar dan Mengingat Rerata Jumlah Hari Sebelum Kawin Jumlah Betina dengan Positif Sperma Jumlah Betina yang Hamil Rerata Lama Kehamilan Kelahiran yang Abnormal Jumlah Litter yang dievaluasi Rerata Jumlah Implantasi Rerata Jumlah Anak/Litter Rerata Jumlah Anak/Litter Rerata Jumlah Anak Lahir Hidup/Litter Rerata Jumlah Anak Lahir Mati/Litter	Catatan: Forma Alternatif untuk Kelahiran Normal	t	
- Tidak ada temua (7)* - p<0.05	Anak yang Bertahan Hidup sampai Hari Ke-4 Anak yang Bertahan Hidup sampai Masa Disapih Perubahan Berat Badan Anak (g) Rasio Jenis Kelamin Anak Tanda-Tanda Klinik Anak Pengamatan Nekropsi anak an yang penting. + Ringan ++ Sedang ** - p<0.01	+++ Berat (6)		
a - Sejak lahir sampai kab - Pada akhir periode se	ewin. belum kawin atau kehamilan. Untuk kontrol, digunakan nilai n dari kontrol. Kebermaknaan statistik berdasarkan data aktu	rerata kelompok. U al (bukan nilai per	Jntuk kelompok Obat, d sen perbedaan).	igunakan

2.4.2.16 Toleransi Lokal (1)

Obat Uji: (2)

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

Catatan:

- (1) Semua studi toleransi lokal harus diringkas.
- (2) International Nonproprietary Name (INN).

2.3.2.17 Studi Toksisitas Lokal

(1)

Obat uji: (2)

Spesies/ Galur Cara Pemberian Durasi Pemberian Dosis

Dosis (mg/kg) Jumlah per Kelompok

Jenis Kelamin dan

Temuan yang Bermakna

Nomor Studi

Catatan:

- (1) Semua studi toksisitas lokal harus ringkas.
- (2) International Nonproprietary Name (INN).

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

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

DOKUMEN KLINIK

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

SUBBAGIAN A: TINJAUAN STUDI KLINIK

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

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

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

Untuk mencapai tujuan tersebut Tinjauan Studi Klinik haruslah:

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

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

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

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

ISI TINJAUAN STUDI KLINIK

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

PEMBAHASAN ISI TINJAUAN STUDI KLINIK

1. Alasan Pengembangan Obat

Pembahasan tentang alasan pengembangan haruslah:

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

2. Tinjauan Biofarmasetika

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

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

3. Tinjauan Farmakologi Klinik

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

Bagian ini membahas:

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

4. Tinjauan Khasiat

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

Hal-hal berikut harus dipertimbangkan:

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

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

5. Tinjauan Keamanan

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

Analisis kritis terhadap keamanan harus mempertimbangkan:

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

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

6. Kesimpulan Manfaat dan Risiko

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

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

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

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

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

SUBBAGIAN B: RINGKASAN STUDI KLINIK

Dokumen pada bagian ini tidak diperlukan untuk Registrasi Variasi Minor.

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

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

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

-156-ISI RINGKASAN STUDI KLINIK

1. RINGKASAN STUDI BIOFARMASETIKA DAN METODE ANALISIS TERKAIT

- 1.1 Latar belakang dan tinjauan.
- 1.2 Ringkasan hasil studi individual.
- 1.3 Perbandingan dan analisis hasil dari berbagai studi. Lampiran 1.

2. RINGKASAN STUDI FARMAKOLOGI KLINIK

- 2.1 Latar belakang dan tinjauan.
- 2.2 Ringkasan hasil dari studi individual.
- 2.3 Perbandingan dan analisis hasil dari berbagai studi.
- 2.4 Studi khusus.

Contoh 1: Immunogenisitas. Contoh 2: Mikrobiologi klinik.

Lampiran 2.

3. RINGKASAN KHASIAT KLINIK

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

4. RINGKASAN KEAMANAN KLINIK

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

Lampiran 4.

5. SINOPSIS STUDI INDIVIDUAL

PEDOMAN RINCI RINGKASAN STUDI KLINIK

1. RINGKASAN STUDI BIOFARMASETIKA DAN METODE ANALISIS TERKAIT

1.1 Latar Belakang dan Tinjauan

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

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

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

1.2 Ringkasan Hasil Studi Individual

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

1.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Antarstudi

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

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

Lampiran 1.

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

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

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

Lihat Matriks: Format Baku Matriks Ringkasan Studi Klinik

2. RINGKASAN STUDI FARMAKOLOGI KLINIK

2.1 Latar Belakang dan Tinjauan

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

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

2.2 Ringkasan Hasil Studi Individual

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

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

2.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Berbagai Studi

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

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

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

2.4 Studi Khusus

Pada bagian ini mencakup studi dengan data khusus yang relevan terhadap Obat tertentu. Untuk studi imunogenisitas dan studi lain yang datanya mungkin berkorelasi dengan studi PK, PD, keamanan, dan/atau data khasiat, penjelasan tentang korelasi tersebut harus dirangkum. Pengaruh yang berpotensi pada PK, PD, keamanan dan/atau khasiat harus dipertimbangkan di bagian lain yang sesuai dari Ringkasan Studi Klinik, dengan rujukan silang ke bagian ini. Studi klinik yang membahas isu keamanan khusus sebaiknya tidak dilaporkan di sini, tetapi dilaporkan di Bagian 4.

Contoh 1: Imunogenisitas

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

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

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

Contoh 2: Mikrobiologi Klinik

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

Lampiran 2.

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

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

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

- Studi metabolisme yang menggunakan biomaterial manusia: biomaterial yang digunakan (misalnya mikrosom, hepatosit), Obat probe, alur enzimatik dan % kontribusi serta parameter kinetik yang relevan (misalnya, V_{max}, K_m).
- Studi in vitro tentang interaksi Obat-Obat menggunakan biomaterial manusia: harus dijelaskan studi tentang Obat lain yang menghambat Obat Baru, metabolit yang dihambat, jalur enzimatik yang terpengaruh, rentang kadar inhibitor yang digunakan, nilai-nilai IC50 dan Ki, dan mekanisme inhibisi yang diajukan. Untuk studi tentang Obat Baru yang menghambat Obat lain, Obat dan metabolit yang dihambat harus djelaskan, bersama dengan informasi yang disebutkan di atas.
- Studi PK populasi: kovariat yang diteliti, jumlah dan jenis subjek, ringkasan parameter statistik dan estimasi akhir dari mean (± simpangan baku) untuk parameter PK.

Lihat Matriks: Format Baku Matriks Ringkasan Studi Klinik

3. RINGKASAN KHASIAT KLINIK

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

3.1 Latar Belakang dan Tinjauan Khasiat Klinik

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

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

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

3.2 Ringkasan Hasil Studi Individual

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

3.3 Perbandingan dan Analisis Hasil dari Berbagai Studi

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

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

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

3.3.1 Populasi Studi

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

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

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

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

3.3.2 Perbandingan Hasil Khasiat dari Seluruh Studi

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

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

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

Perbedaan hasil yang penting di antara studi yang mempunyai desain serupa harus dibahas. Perbandingan faktor antarstudi yang mungkin berkontribusi terhadap perbedaan hasil berbagai studi dijelaskan. Jika dilakukan metaanalisis terhadap studi klinik, harus jelas apakah analisis ini dilakukan menurut protokol yang ditentukan sebelumnya atau merupakan *post hoc exercise*.

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

3.3.3 Perbandingan Hasil dalam Subpopulasi

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

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

3.4 Analisis Informasi Klinik yang Relevan terhadap Rekomendasi Pemberian Dosis

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

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

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

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

3.5. Persistensi Khasiat dan/atau Pengaruh Toleransi

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

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

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

Lampiran 3

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

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

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

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

Tabel 3.1 Gambaran studi khasiat klinik dan keamanan

Tabel 3.2 Hasil studi khasiat

Lihat Matriks: Format Baku Matriks Ringkasan Studi Klinik

4. RINGKASAN KEAMANAN KLINIK

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

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

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

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

4.1. Paparan terhadap Obat

4.1.1 Rencana Evaluasi Keamanan Menyeluruh dan Narasi Studi Keamanan

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

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

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

4.1.2 Tingkat Keterpaparan Menyeluruh

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

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

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

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

4.1.3 Demografi dan Karakteristik lain Populasi Studi

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

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

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

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

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

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

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

4.2. Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)

4.2.1. Analisis Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.1.1 Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) yang Umum

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

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

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

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

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

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

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

4.2.1.2 Kematian

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

4.2.1.3 Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius (KTDS) Lainnya

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

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

4.2.1.4 Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) yang Bermakna Lainnya

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.2 Narasi

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

4.3. Evaluasi Data Laboratorium Klinik

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

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

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

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

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

4.5. Keamanan pada Kelompok dan Situasi Khusus

4.5.1 Kelompok Subjek

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

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

4.5.2 Interaksi Obat

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

4.5.3 Penggunaan pada Kehamilan dan Menyusui

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

4.5.4 Overdosis

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

4.5.5 Penyalahgunaan Obat

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

4.5.6 Penghentian dan Efek Balik (Withdrawal dan Rebound)

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

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

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

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

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

4.6 Data Pascapemasaran

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

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

Setiap temuan pasca pemasaran di subkelompok dijelaskan.

Lampiran 4

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

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

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

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

- Tabel 4.1 Paparan Obat pada subjek studi berdasarkan dosis harian rata-rata dan durasi pemaparan.
- Tabel 4.2 Profil demografi subjek pada studi berpembanding.

- Tabel 4.3 <u>Insiden kejadian tidak diinginkan (KTD) dalam</u> gabungan studi berpembanding aktif dan plasebo.
- Tabel 4.4 <u>Insiden kejadian tidak diinginkan (KTD) pada studi</u> terbesar.
- Tabel 4.5 <u>Subjek yang withdrawal dari studi: studi</u> berpembanding.
- Tabel 4.6 Daftar kematian.

Lihat matriks: Format baku matriks Ringkasan Studi Klinik.

SINOPSIS STUDI INDIVIDUAL

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

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

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

SUBBAGIAN C: MATRIKS STUDI KLINIK

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

-179-Tabel 1. Matriks Keseluruhan Studi Klinik

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

-180-SUBBAGIAN D: LAPORAN STUDI KLINIK

PENDAHULUAN

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

SUSUNAN LAPORAN STUDI KLINIK DAN INFORMASI TERKAIT

1. DAFTAR ISI LAPORAN STUDI KLINIK

2. LAPORAN STUDI KLINIK

- 2.1. Laporan Studi Biofarmasetika
 - 2.1.1. Laporan studi ketersediaan hayati (BA).
 - 2.1.2. Laporan studi perbandingan ketersediaan hayati (BA) dan bioekivalensi (BE).
 - 2.1.3. Laporan studi korelasi in vitro-in vivo.
 - 2.1.4. Laporan metode bioanalisis dan analisis untuk studi pada manusia.
- 2.2. Laporan Studi terkait Farmakokinetik Menggunakan Biomaterial Manusia
 - 2.2.1. Laporan studi ikatan protein plasma.
 - 2.2.2. Laporan studi metabolisme hati dan interaksi Obat.
 - 2.2.3. Laporan studi menggunakan biomaterial manusia lainnya.
- 2.3. Laporan Studi Farmakokinetika (PK) pada Manusia
 - 2.3.1. Laporan studi PK pada subjek sehat dan tolerabilitas awal.
 - 2.3.2. Laporan studi PK pada subjek dan laporan tolerabilitas awal.
 - 2.3.3. Laporan studi PK pada populasi.
- 2.4. Laporan Studi Farmakodinamika (PD) pada Manusia
 - 2.4.1. Laporan studi PD dan PK/PD pada subjek sehat.
 - 2.4.2. Laporan studi PD dan PK/PD pada subjek.
- 2.5. Laporan Studi Khasiat dan Keamanan
 - 2.5.1. Laporan studi klinik berpembanding terkait klim indikasi.
 - 2.5.2. Laporan studi klinik tanpa pembanding.
 - 2.5.3. Laporan analisis data dari lebih dari satu studi, termasuk analisis formal terpadu, metaanalisis, dan *bridging analysis*.
 - 2.5.4. Laporan studi klinik lain.
- 3. Laporan Pengalaman Pascapemasaran
- 4. Formulir Laporan Kasus dan Daftar Subjek Individual

PEDOMAN PENYUSUNAN LAPORAN STUDI KLINIK DAN INFORMASI TERKAIT

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

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

1. DAFTAR ISI LAPORAN STUDI

Daftar Isi Laporan Studi harus tersedia.

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

Ilustrasi bagian dari Daftar Isi Subbagian E

- 5. Indikasi Z Laporan Studi Khasiat dan Keamanan
 - 5.1 Indikasi Z Laporan Studi Klinik Berpembanding terkait Klim Indikasi
 - 5.1.1 Indikasi Z Studi Berpembanding Plasebo

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

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

5.1.2 Indikasi Z - Studi Berpembanding Aktif

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

- 5. Indikasi Q Laporan Studi Khasiat dan Keamanan
 - 5.1 Indikasi Q Laporan Studi Klinik Berpembanding terkait Klim Indikasi

2. LAPORAN STUDI KLINIK

2.1. Laporan Studi Biofarmasetika

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

2.1.1. Laporan Studi Ketersediaan Hayati (BA) Studi BA pada Bagian ini harus mencakup:

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

2.1.2. Laporan Studi Perbandingan BA dan BE

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

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

2.1.3. Laporan Studi Korelasi In Vitro-In Vivo

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

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

2.1.4. Laporan Metode Bioanalisis dan Analisis untuk Studi pada Manusia

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

2.2. Laporan Studi terkait Farmakokinetika Menggunakan Biomaterial Manusia

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

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

- 2.2.1. Laporan Studi Ikatan Protein Plasma Laporan studi ikatan protein ex vivo disajikan di sini. Data ikatan protein dari studi kinetik darah dan/atau plasma disajikan dalam Bagian 3.
- 2.2.2. Laporan Studi Metabolisme Hati dan Interaksi Obat Laporan studi metabolisme hati dan interaksi Obat dengan jaringan hati disajikan di sini.
- 2.2.3. Studi Menggunakan Biomaterial Manusia Lainnya Laporan studi menggunakan biomaterial lainnya disajikan di sini.

2.3. Laporan Studi Farmakokinetik (PK) pada Manusia

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

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

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

2.3.1. Laporan Studi PK pada Subjek Sehat dan Tolerabilitas Awal

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

- 2.3.2. Laporan Studi PK pada Subjek dan Tolerabilitas Awal Laporan studi PK dan tolerabilitas awal pada subjek ditempatkan pada bab ini.
- 2.3.3. Laporan Studi PK pada Populasi
 Laporan studi PK pada populasi berdasarkan sampel
 terbatas yang diperoleh dari studi klinik termasuk studi
 khasiat dan keamanan ditempatkan pada bab ini.
- 2.4. Laporan Studi Farmakodinamika (PD) pada Manusia

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

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

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

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

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

2.5. Laporan Studi Khasiat dan Keamanan

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

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

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

- 2.5.1. Laporan Studi Klinik Berpembanding terkait Klim Indikasi
 Laporan Studi Klinik Berpembanding diurutkan menurut jenis pembanding:
 - Pembanding plasebo (dapat mencakup kelompok pembanding lainnya, seperti pembanding aktif atau dosis lain).
 - Tanpa pembanding.
 - Respon-Dosis (tanpa plasebo).
 - Pembanding aktif (tanpa plasebo).
 - Pembanding Eksternal (Historical), terlepas dari Pembanding.

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

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

- 2.5.2. Laporan Studi Klinik tanpa Pembanding
 Laporan studi klinik tanpa pembanding (misalnya,
 laporan studi keamanan open-label) ditempatkan disini,
 termasuk studi dalam kondisi yang tidak untuk
 didaftarkan.
- 2.5.3. Laporan Analisis Data dari Lebih dari Satu Studi Banyak masalah klinik dalam pengajuan pendaftaran Obat dapat diatasi dengan analisis data dari beberapa studi. Hasil analisis semacam ini dirangkum dalam dokumen Ringkasan Studi Klinik, tetapi penjelasan rinci dan penyajian hasil analisis tersebut penting untuk interprestasinya. Jika rincian analisis terlalu luas untuk dilaporkan dalam dokumen ringkasan, rincian tersebut disajikan dalam laporan terpisah yang diletakkan pada Bab 5.3. Contoh laporan pada bagian ini adalah: laporan dari metaanalisis formal atau analisis eksplorasi ekstensif tentang khasiat untuk memperkirakan besarnya pengaruh pada semua subjek dan/atau pada subpopulasi tertentu, dan laporan tentang analisis keamanan terpadu yang menilai faktor-faktor seperti kecukupan database keamanan, perkiraan angka kejadian, dan keamanan yang terkait variabel seperti dosis, demografi, dan Obatobat yang digunakan secara bersamaan.

2.5.4. Laporan Studi Klinik Lain

Bab ini mencakup:

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

3. LAPORAN PENGALAMAN PASCAPEMASARAN

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

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

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

BAGIAN E: DAFTAR PUSTAKA

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

MATRIKS: FORMAT BAKU MATRIKS RINGKASAN STUDI KLINIK

- 1.1 Ringkasan studi ketersediaan hayati.
- 1.2 Ringkasan studi disolusi in vitro.
- 2.1 Ringkasan studi PK interaksi Obat-Obat.
- 3.1 Gambaran studi khasiat dan keamanan klinik.
- 3.2 Hasil studi khasiat.
- 4.1 Paparan Obat terhadap subjek studi berdasarkan rata-rata dosis harian dan durasi paparan formulasi intravena.
- 4.2 Profil demografi subjek dalam studi berpembanding.
- 4.3 Insidensi kejadian yang tidak diharapkan dalam *database* gabungan uji berpembanding aktif dan plasebo.
- 4.4 KTD dalam *database* gabungan studi berpembanding aktif dan Berpembanding plasebo.
- 4.5 Withdrawal subjek oleh studi: studi berpembanding.
- 4.6 Daftar kematian.

Tabel 1.1. Ringkasan Studi Ketersediaan Hayati

Studi Ref. No.	Tujuan Studi	Desain Studi	Perlakuan (Dosis, Bentuk sediaan, Rute) [Identitas Produk]	Subjek (No.(M/F) Jenis Usia: rata- rata (kisaran)		Lokasi Lapora Studi					
					C _{max}	Tmax	AUC*	Cmin**	T _{1/2}	Lain-lain	
					(mg/L)	(hr)	(mg/Lxhr)	(mg/L)	(hr)		
192 (Jepang)	Studi BA relatif pilot yang membandingkan absorpsi bets tablet 200 mg dengan bets pembanding 200 mg.	Terbuka, acak, cross- over, dosis 200 mg tunggal	200 mg Tab., p.o. [17762] 200 mg Tab., p.o. [19426]	20 (10/10) Subjek sehat 27 y (20-35)	83 ± 21 80 ± 32	0.5	217 ± 20 223 ± 19		3.1		
195 (Japan)	Studi BA terbanding xx pada kondisi puasa dan kondisi makan	Terbuka, acak, cross- over, dosis tunggal	200mg Tab, p.o. [19426]	30 (15/15) Subjek sehat 32 y (26-50)	83 ± 21 120 ± 30	1 2	217 ± 20 350 ± 40		2.5		

AUC*: AUC_{TAU} or AUC_{inf} C_{min}**: Untuk studi dosis berulang

Tabel 1.2. Ringkasan Studi Disolusi *In Vitro*

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

Ringkasan Studi PK Interaksi Obat-Obat Tabel 2.1

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

¹HV=Relawan sehat, P=Subjek ²Nilai untuk substrat dengan Obat berinteraksi/nilai dengan plasebo

Tabel 3.1 Gambaran Studi Khasiat dan Keamanan Klinik

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

Tabel 3.2 Hasil Studi Khasiat

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

^{**}Berikan penjelasan

-194-

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

Durasi				Rata-ra	ata Dosis Haria	n (mg)		
(Minggu) 0 < Dur ≤ 1 1 < Dur ≤ 2 2 < Dur ≤ 4 4 < Dur ≤ 12 12 < Dur ≤ 24	0 < Dosis ≤ 5 mg	5 < Dosis ≤ 10 mg	10 < Dosis ≤ 20 mg	20 < Dosis ≤ 30 mg	30 < Dosis ≤ 50 mg	50 mg < Dosis	Total (Dosis)	Persen
$0 < Dur \le 1$								
1 < Dur ≤ 2								
2 < Dur ≤ 4								
4 < Dur ≤ 12								
$12 < Dur \le 24$								
24 < Dur ≤ 48								
48 < Dur ≤ 96								
Dur >96								
Total (Setiap Durasi)								
Persen								

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

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

Tabel 4.2 Profil Demografi Subjek dalam Studi Berpembanding

Cut off Date:

		Kelompok Perlakuan	
	Produk Uji N =	Plasebo N =	Kontrol aktif N =
Usia (tahun)			
Mean ± SD	50 ± 15		
Kisaran	20-85		
Kelompok	5.72.5		
<18	N (%)	N (%)	N (%)
18 - 40	N (%)	N (%)	N (%)
40 - 64	N (%)	N (%)	N (%)
65 - 75	N (%)	N (%)	N (%)
>75	N (%)	N (%)	N (%)
Jenis Kelamin			1. (70)
Perempuan	N (%)	N (%)	N (%)
Laki-laki	N (%)	N (%)	N (%)
Ras			- 1
Asia	N (%)	N (%)	N (%)
Berkulit hitam	N (%)	N (%)	N (%)
Kaukasia	N (%)	N (%)	N (%)
Lainnya	N (%)	N (%)	N (%)
Faktor-Faktor Lain			

-196-Tabel 4.3 Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) dalam *Database* Gabungan Studi Berpembanding Aktif dan Plasebo

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

-197-Tabel 4.4 Insidensi Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) dalam Studi Individual

	Kejadian yang Dilaporkan Menurut Kelompok Uji										
Sistem Tubuh/KTD	Studi 95-0403			Studi 96	5-0011	Studi 9	97-0007	Studi 98-0102s			
	Obat x 60 mg bid N =104	Obat x 30 mg bid N =102	Plasebo N = 100	Obat x 60 mg bid N = 500	Plasebo N = 495	Obat x 60 mg bid N = 200	Obat y 100 mg qd N = 200	Obat x 60 mg bid N = 800			
Tubuh secara keseluruhan											
Pusing	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)			
Dll	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)			
Kardiovaskular		1									
Hipotensi Postural											
Dll											
Gastrointestinal											
Konstipasi											

Tabel 4.5 Subjek yang Withdrawal¹ dari Studi: Studi Berpembanding

Cut off Date

							Cui oj	Date.	
	Studi		Tota	l Withdraw	al	A	lasan <i>Withdrau</i>	val	Juml <mark>ah tanpa data k</mark> hasiat pasca- <i>withdrawal</i>
		Total	Laki-laki/ Perempuan	Usia > 65	Ras (Jelaskan Pengelompokan) / / /	KTD N (%)	Lack of efficacy N (%)	Lainnya N (%)	N (%)
Studi	Obat X	N (%)	N (%) / N (%)	N (%)	N (%) / N (%) / N (%)				
XXX	Plasebo								
Studi	Obat X								
AAA	Pembanding A								
Studi	Obat X								
BBB	Pembanding B								
Studi	Obat X								
CCC	Pembanding C								
Seluruh Studi									T T

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

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

-199-

Tabel 4.6 Daftar Kematian

Perlakuan: Obat Uji

Cut off Date:

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

¹PM = Kematian dari pengalaman pascapemasaran

Daftar ini meliputi seluruh kematian yang memenuhi aturan inklusi, baik yang timbul dari studi klinik atau dari sumber sekunder, misalnya pengalaman pascapemasaran. Dalam pendaftaran elektronik, link ke narasi atau dokumentasi lain mengenai kejadian tersebut harus ada.

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

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

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

INFORMASI MINIMAL YANG HARUS DICANTUMKAN PADA INFORMASI PRODUK

A. RINGKASAN KARAKTERISTIK PRODUK/BROSUR

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

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

B. INFORMASI PRODUK UNTUK PASIEN (Contoh) *)

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

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

Keterangan:

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

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

INFORMASI MINIMAL YANG HARUS DICANTUMKAN PADA KEMASAN (LABEL)

No	Informasi yang harus dicantumkan	Bungkus Luar	Catch Cover/ Amplop	Etiket	Strip	Blister (kemasan terkecil pada Obat Bebas dan Obat Bebas Terbatas)	Etiket Ampul/ Vial
1.	Nama Obat	V	4	√	1	1	1
2.	Bentuk sediaan	1	4	4	(-)	V	√ e)
3.	Besar kemasan (unit)	1	1	V	(-)	(-)	V
4.	Nama dan kekuatan Zat Aktif	1	1	1	1	1	V
5.	Nama dan alamat Pendaftar	1	√	1	√ d)	√	√ d)
6.	Nama dan alamat produsen	1	1	~	√ d)	√	√ ŋ.
7.	Nama dan alamat pemberi lisensi	1	1	1	√ d)	1	(-)
8.	Cara pemberian	1	1	4	(-)	(-)	1
9.	Nomor Izin Edar	1	1	V	1	√	1
10.	Nomor bets	1	1	V	1	7	1
11.	Tanggal produksi	1	1	(-)	(-)	1	(-)
12.	Batas kedaluwarsa	1	1	1	1	1	1
13.	Indikasi	√ a)	1	√ Ы	(-)	V	(-)
14.	Posologi	√ a)	1	√ b)	(-)	V	(-)
15.	Kontraindikasi	√ b)	1	√ b)	(-)	1	(-)
16.	Efek samping	√b)	1	√ b)	(-)	1	(-)
17.	Interaksi Obat	√ b)	V	√ b)	(-)	√	(-)
18.	Peringatan – Perhatian	√ b)	1	√ b)	(-)	1	(-)
19.	Peringatan khusus, misalnya:					, -	1.7
	a. "Harus dengan resep dokter"	1	1	√	V	(-)	√ e)
	b. Tanda peringatan (P. No. 1 - P. No. 6)	1	1	1	(-)	1	(-)
	c. Kotak peringatan	V	1	1	(-)	1	(-)
	d. "Bersumber babi/bersinggungan"	1	1	1	(-)	(-)	V
	e. Kandungan alkohol	1	V	1	(-)	(-)	V.
20.	Cara penyimpanan Obat (termasuk cara penyimpanan setelah rekonstitusi)	4	٧	1	(-)	V	(-)
21.	Label khusus, misalnya:	1					
	a. Harga Eceran Tertinggi (HET)	1	1	1	V	V	√ e)
	b. Logo golongan Obat (Obat keras/bebas terbatas/bebas)	1	7	7	V	1	(-)
	c. Logo generik (khusus untuk Obat Generik)	V	V	1	1	V	√ e)
	d. Identitas yang mampu telusur untuk menjamin keabsahan produk	√€)	√ c)	√ c)	√ c)	√ c)	√ e)

Keterangan:

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

-204-

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

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

PERNYATAAN PENDAFTAR

Saya yang	bertanda	tangan	di	bawah	ini:
-----------	----------	--------	----	-------	------

	And the state of t
Nama	1
Jabatan	3
Nomor telepon	1
Nomor fax	:
Alamat e-mail	<i>i</i>
nenyatakan bah	wa semua informasi dalam dokumen registrasi untuk
oroduk sebagai b	erikut:
Nama obat: .	***************************************
	t aktif dan kekuatan per unit dosis:
Bentuk sedia	an:
Jenis dan bes	sar kemasan:
Pendaftar:	***************************************
Kategori regis	strasi (agar diuraikan dengan rinci):

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

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

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

Apabila pernyataan yang kami berikan tidak sesuai dengan yang sebenarnya, maka kami bersedia proses registrasi tersebut dibatalkan dan dikenai sanksi sesuai ketentuan yang berlaku.

.....,Tanggal Materai <u>(Nama Jelas)</u> (Jabatan)

Keterangan:

*): Khusus untuk Registrasi Variasi

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

-207-

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

KELENGKAPAN DOKUMEN PRAREGISTRASI

A. DOKUMEN ADMINISTRATIF

- 1. Surat pengantar.
- 2. Sertifikat dan dokumen administratif lain sesuai Lampiran 6.
- 3. Dokumen pertimbangan penetapan jalur 100 (seratus) Hari.
 - 3.1. Justifikasi bahwa Obat diindikasikan untuk penyakit serius dan langka (Orphan Drug), dan/atau
 - 3.2. Justifikasi bahwa Obat diindikasikan untuk terapi penyakit serius yang mengancam nyawa manusia (life saving), dan/atau mudah menular kepada orang lain, dan/atau belum ada atau kurangnya pilihan terapi lain yang aman dan efektif, dan/atau
 - 3.3. Dokumen penunjang untuk program kesehatan masyarakat.
- 4. Dokumen pertimbangan penetapan jalur 120 (seratus dua puluh) Hari.

 Dokumen penunjang untuk persyaratan Registrasi yang telah disetujui di negara referensi (reference country) dengan sistem evaluasi yang telah dikenal baik:
 - 4.1. Informasi status peredaran dilengkapi bukti yang sahih.
 - 4.2. Dokumen assessment report lengkap dari badan otoritas terkait dalam bahasa Inggris dari tiga negara referensi, dengan persyaratan indikasi dan posologi yang diajukan mirip dengan yang disetujui untuk ketiga negara referensi tersebut.

Ketentuan Registrasi dengan negara referensi:

- 4.2.1. Seluruh aspek terkait mutu Obat, termasuk tetapi tidak terbatas pada sumber bahan baku, Formula, tempat produksi, spesifikasi rilis dan *shelf life*, harus sama dengan yang disetujui di negara referensi.
- 4.2.2. Obat yang diajukan bukan merupakan Obat yang memerlukan evaluasi khusus terkait adanya perbedaan pola penyakit, pola resistensi dan/atau kebijakan program nasional, seperti antiinfeksi, antivirus (Hepatitis C; HIV), antimalaria, Obat Tuberkulosa, Produk Biologi, dan Obat target terapi.

Namun demikian, persetujuan negara referensi tidak menjadi dasar utama untuk memberikan Izin Edar.

4.3. Surat pernyataan yang menyatakan bahwa seluruh aspek mutu Obat sama dengan yang disetujui di negara referensi, termasuk pernyataan bahwa *Drug Master File (DMF)* yang diserahkan ke Badan POM sama dengan yang diserahkan ke negara referensi, jika dipersyaratkan.

- 5. Dokumen pertimbangan penetapan jalur 300 (tiga ratus) Hari.
 - Untuk Registrasi Baru Obat Baru, Produk Biologi, atau Registrasi Variasi Major indikasi baru/posologi baru yang tidak termasuk dalam jalur 100 Hari dan 120 Hari maka akan dilakukan evaluasi melalui jalur 300 Hari.
- 6. Dokumen Obat terkait paten (jika perlu)
 - 6.1. Surat pernyataan terkait paten.
 - 6.2. Hasil penelusuran paten dari Direktorat Jenderal Kekayaan Intelektual.
 - 6.3. Hasil kajian mandiri paten.

B. DOKUMEN MUTU

- 1. Ringkasan Dokumen Mutu (Quality overall summary).
- 2. Informasi tentang bahan bersumber hewan yang digunakan dalam proses pembuatan Zat Aktif dan Obat.
- 3. DMF atau dokumen setara dari produsen Zat Aktif untuk Zat Aktif yang belum pernah digunakan untuk produksi Obat yang disetujui di Indonesia (jika perlu).
- 4. Data ekivalensi (ringkasan/protokol) atau justifikasi tidak diperlukan uji ekivalensi.

C. DOKUMEN NONKLINIK (jika perlu)

- 1. Tinjauan studi nonklinik (Nonclinical overview).
- 2. Matriks ringkasan studi nonklinik (Nonclinical tabulated summary).

D. DOKUMEN KLINIK (jika perlu)

- 1. Tinjauan studi klinik (Clinical overview).
- 2. Matriks sinopsis studi klinik (Tabulated study synopses).

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

-209-

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

KELENGKAPAN DOKUMEN REGISTRASI BARU

A. Kategori Registrasi Baru

Secara rinci, kategori Registrasi Baru terdiri atas:

a. Kategori 1

Registrasi Obat Baru dan Produk Biologi, termasuk Produk Biosimilar, meliputi:

- 1.1 Registrasi Obat Baru dengan Zat Aktif baru, atau Produk Biologi;
- 1.2 Registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan kombinasi baru;
- 1.3 Registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan bentuk sediaan baru atau kekuatan baru;
- 1.4 Registrasi Obat Baru atau Produk Biologi dengan rute pemberian baru;
- 1.5 Registrasi Produk Biosimilar.

b. Kategori 2 :

Registrasi Obat Generik dan Obat Generik Bermerek, meliputi:

- 2.1. Registrasi Obat Generik dan Obat Generik Bermerek yang memerlukan uji klinik;
- 2.2. Registrasi Obat Generik dan Obat Generik Bermerek yang tidak memerlukan uji klinik.

c. Kategori 3 :

Registrasi sediaan lain yang mengandung Obat dengan teknologi khusus, dapat berupa transdermal patch, implant, dan beads.

B. Kelengkapan Dokumen Registrasi Baru

No.					KA	TEGO	ORI	Ŕ.	
		_		1				2	3
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
BAGIA	N I: KELENGKAPAN DOKUMEN ADMINISTRATIF DAN INFOR	MAS	PR	ODU	K				
A. Do	OKUMEN ADMINISTRATIF								
1	Surat pengantar	v	v	V	v	v	v	v	V
2	Formulir Registrasi	v	V	V	V	v	v	v	v
3	Pernyataan Pendaftar	V	v	v	V	v	v	v	V
4	Sertifikat dan Dokumen administratif (sesuai dengan status produksi: Obat Produksi Dalam Negeri, kontrak, lisensi, ekspor atau impor) sesuai Lampiran 6	V	V	V	V	v	v	v	v
5	Hasil praregistrasi	v	v	v	v	V	v	v	v
6	Kuitansi/bukti pembayaran	v	v	v	ν	v	v	v	v
7	Dokumen terkait paten							==+	
	7.1. Surat pernyataan terkait paten	Va)	Va)	Va)	Va)	Vp)	Vp)	Ap)	
	7.2. Hasil penelusuran paten dari Direktorat Jenderal Kekayaan Ilmiah	Va)	Va)	Va)	Va)	$V_{p)}$	Vp)	(Ap)	

						KA	TEGO	EGORI		
					1				2	3
			1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
	7.3. Kaj:	ian mandiri terkait paten	Va)	Va)	Va)	Va)	Vp)	V _p)	Ap)	
8	Surat ket	erangan dari produsen mengenai penggunaan	v	v	v	v	v	v	v	7
	bahan baku bersumber dari hewan atau bahan baku									
	bersumb	er dari tumbuhan (termasuk tetapi tidak terbatas	1							
	pada gela	atin; laktosa monohidrat; magnesium stearat;								
	bahan-ba	ahan yang mengandung asam lemak seperti								
	stearat, o	oleat, palmitat; gliserin dan jenis lemak								
		asi; DHA; asam arakhidonat; eudragit) (jika perlu)		127						
		umber dari hewan disertai dengan informasi	1							
		newan dan surat keterangan bebas BSE/TSE								
9		nyataan bermaterai dari produsen mengenai	v	v	v	v	V	V	V	V
	100000000000000000000000000000000000000	aan bahan yang bersumber babi/porcine (jika								
	perlu)	J J								
B. IN	1	RODUK DAN LABEL								
1	Informas		v	v	v	v	v	v	v	V
2	Label	Troud	v	v	v	v	v	v	v	V
3	To the second	gambar Obat dan kemasan sesuai asli	v	v	v	v	v	v	v	V
				_				_		
BAGIA	AN II: KELE	NGKAPAN DOKUMEN MUTU								
Sub B	Bagian A. Rii	ngkasan Dokumen Mutu (RDM)	v	v	v	v	v	v	v	V
Sub. I	Bagian B. Do	kumen Mutu					1-			
	S. ZAT	AKTIF								
	S.1.	Informasi Umum								
		1.1. Tata nama	v	Ac)	Vc)	Vc)	v	v	v	v
		1.2. Rumus kimia	v	Vc)	land.		100	1000	v	
		1.2. Kumus kiima	V	Act	Ac)	Ac)	V	V	V	V
		1.3. Sifat-sifat umum	v	Vc)	Vc)	Ac)	v	v	v	
		1.3. Sifat-sifat umum		1	1	. 0	1 8 1	100	120	
	S.2.	1.3. Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif	v	Vc)	Vc)	V ^c)	v	v	v	v
	S.2.	1.3. Sifat-sifat umumProses produksi dan sumber Zat Aktif2.1. Produsen		1	1	. 0	1 8 1	100	120	v
	S.2.	1.3. Sifat-sifat umumProses produksi dan sumber Zat Aktif2.1. Produsen2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan	v	Vc)	Vc)	Vc)	v	v	v	v
	S.2.	1.3. Sifat-sifat umumProses produksi dan sumber Zat Aktif2.1. Produsen2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan2.3. Kontrol terhadap bahan	v	Ac)	Vc)	Vc)	v	v	v	v
	S.2.	1.3. Sifat-sifat umumProses produksi dan sumber Zat Aktif2.1. Produsen2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan	v	Vc)	Vc)	Vc)	v	v	v	V
	S.2.	 Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif Produsen Uraian dan kontrol proses pembuatan Kontrol terhadap bahan Kontrol terhadap tahapan kritis dan 	v v v	Vc)	Vc)	Ac) Ac) Ac)	v v v	v	v	V
	S.2.	 Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif Produsen Uraian dan kontrol proses pembuatan Kontrol terhadap bahan Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara 	v v v	Vc) Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc)	v v v	v	v	
		 Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif Produsen Uraian dan kontrol proses pembuatan Kontrol terhadap bahan Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara Validasi proses dan/atau evaluasi Pengembangan proses pembuatan 	v v v v	Vc) Vc) Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc) Vc)	v v v v	v	v	V
	S.2. S.3.	1.3. Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif 2.1. Produsen 2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan 2.3. Kontrol terhadap bahan 2.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara 2.5. Validasi proses dan/atau evaluasi 2.6. Pengembangan proses pembuatan Karakterisasi	v v v v	Ac) Ac) Ac) Ac) Ac)	Vc) Vc) Vc) Vc)	Ve) Ve) Ve) Ve) Ve)	v v v v	v	v	7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7
		 Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif Produsen Uraian dan kontrol proses pembuatan Kontrol terhadap bahan Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara Validasi proses dan/atau evaluasi Pengembangan proses pembuatan 	v v v v	Vc) Vc) Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc) Vc)	v v v v	v	v	
		1.3. Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif 2.1. Produsen 2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan 2.3. Kontrol terhadap bahan 2.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara 2.5. Validasi proses dan/atau evaluasi 2.6. Pengembangan proses pembuatan Karakterisasi 3.1. Elusidasi dari struktur dan karakterisasi	v v v v	Vc) Vc) Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc) Vc) Vc) Vc)	vc) vc) vc) vc) vc) vc) vc)	v v v v v v v v	v	v	
	S.3.	1.3. Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif 2.1. Produsen 2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan 2.3. Kontrol terhadap bahan 2.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara 2.5. Validasi proses dan/atau evaluasi 2.6. Pengembangan proses pembuatan Karakterisasi 3.1. Elusidasi dari struktur dan karakterisasi 3.2. Bahan pengotor	v v v v	Vc) Vc) Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc) Vc) Vc) Vc)	vc) vc) vc) vc) vc) vc) vc)	v v v v v v v v	v	v	
	S.3.	1.3. Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif 2.1. Produsen 2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan 2.3. Kontrol terhadap bahan 2.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara 2.5. Validasi proses dan/atau evaluasi 2.6. Pengembangan proses pembuatan Karakterisasi 3.1. Elusidasi dari struktur dan karakterisasi 3.2. Bahan pengotor Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif	v v v v v v v v	Vc) Vc) Vc) Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc) Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc) Vc)	v v v v v v v v	v	v	
	S.3.	1.3. Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif 2.1. Produsen 2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan 2.3. Kontrol terhadap bahan 2.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara 2.5. Validasi proses dan/atau evaluasi 2.6. Pengembangan proses pembuatan Karakterisasi 3.1. Elusidasi dari struktur dan karakterisasi 3.2. Bahan pengotor Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif 4.1. Spesifikasi	v v v v v v v v	Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc) Vc) Vc) Vc) Vc) Vc)	\(\rangle c \) \(\rangle c \	v v v v v v v v v	v	v	
	S.3.	1.3. Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif 2.1. Produsen 2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan 2.3. Kontrol terhadap bahan 2.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara 2.5. Validasi proses dan/atau evaluasi 2.6. Pengembangan proses pembuatan Karakterisasi 3.1. Elusidasi dari struktur dan karakterisasi 3.2. Bahan pengotor Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif 4.1. Spesifikasi 4.2. Prosedur analisis	v v v v v v v v v v v v v v v v v v v	Vc) Vc)	Vc) Vc) Vc) Vc) Vc) Vc) Vc) Vc) Vc)	Ve) Ve) Ve) Ve) Ve)	v v v v v v v v v	v	v	
	S.3.	1.3. Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif 2.1. Produsen 2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan 2.3. Kontrol terhadap bahan 2.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara 2.5. Validasi proses dan/atau evaluasi 2.6. Pengembangan proses pembuatan Karakterisasi 3.1. Elusidasi dari struktur dan karakterisasi 3.2. Bahan pengotor Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif 4.1. Spesifikasi 4.2. Prosedur analisis 4.3. Validasi prosedur analisis	v v v v v v v v v v v v v v v v v v v	Vc	Vc)	Ve) Ve) Ve) Ve) Ve) Ve) Ve)	v v v v v v v v v v v v v v v v v v v	v v v v v v v v v v v v v v v v v v v	v v v v ^d)	
	S.3.	1.3. Sifat-sifat umum Proses produksi dan sumber Zat Aktif 2.1. Produsen 2.2. Uraian dan kontrol proses pembuatan 2.3. Kontrol terhadap bahan 2.4. Kontrol terhadap tahapan kritis dan senyawa antara 2.5. Validasi proses dan/atau evaluasi 2.6. Pengembangan proses pembuatan Karakterisasi 3.1. Elusidasi dari struktur dan karakterisasi 3.2. Bahan pengotor Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif 4.1. Spesifikasi 4.2. Prosedur analisis 4.3. Validasi prosedur analisis 4.4. Analisis bets	v v v v v v v v v v v v v v v v v v v	Vc Vc	Vc)	\(\rac{Ac}{Ac} \) \(\rac{Ac}{A	v v v v v v v v v v v v v v v v v v v	v v v v v v v v v v v v v v v v v v v	v v v v ^d)	

No.			KATE			TEGO	GORI			
					1				2	.3
			1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
	S.7.	Stabilitas	v	Vc)	Ac)	Ac)	v	v	v	1
	P. OBA	r						4		
	P.1.	Pemerian dan Formula	V	V	v	v	v	V	v	7
	P.2.	Pengembangan produk								
		2.1. Informasi studi pengembangan	v	v	v	v	v	v	v	1
		2.2. Komponen Obat	v	v	v	v	v	v	v	1
		2.3. Obat	v	v	v	v	v	v	v	1
		2.4. Pengembangan proses pembuatan	v	v	v	v	v	v	v	1
		2.5. Sistem kemasan	v	v	v	v	v	v	v	1
		2.6. Atribut mikrobiologi	v	v	v	V	V			,
	3.4	2.7. Kompatibilitas	v	v	v	V	v	v	v	,
	P.3.				0					
		3.1. Produsen Obat	v	v	v	v	V	v	v	. 3
		3.2. Formula bets	v	v	v	V	V	V	v	. 1
		3.3. Proses pembuatan dan kontrol proses	v	v	V	v	V	v	V	1
		 Kontrol terhadap tahapan kritis dan produk antara 	V	V	V	V	v	V	v	-3
		3.5. Validasi proses dan/atau laporan	v	v	v	ν	V	v	v	1
	P.4.	Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien				1				
		4.1. Spesifikasi	v	V	V	v	v	v	v	3
		4.2. Prosedur analisis	V	v	v	v	v	v	v	1
		4.3. Eksipien bersumber dari hewan dan/atau manusia	v	V	V	V	v	v	v	7
		4.4. Eksipien baru	v	v	v	v	v	V	v	7
	P.5.								la l	
		5.1. Spesifikasi	v	v	v	v	v	v	v	3
		5.2. Prosedur analisis	v	v	v	v	v	v	v	1
		5.3. Laporan validasi metode analisis	v	v	v	v	v	V	V	3
		5.4. Analisis bets	V	v	v	V	v	v	v	1
		5.5. Karakterisasi zat pengotor	V	v	v	v	V	v	v	1
		5.6. Justifikasi spesifikasi	v	v	v	V	v	v	v	Ŋ
	P.6.		v	v	v	v	v	v	v	V
	P.7.		v	v	v	v	v	v	v	7
	P.8.		V	v	v	v	V	v	v	V
. 1.14	P.9.	Bukti ekivalensi					100	V		
ub I	Bagian C. Da	itar pustaka	V	v	v	V	V	v	V	7
BAGI	AN III: KELEI	NGKAPAN DOKUMEN NONKLINIK								
-		jauan studi nonklinik	v	ν	Ve)	v	V			v
Sub E	Bagian B. Rin	gkasan dan matriks studi nonklinik	v	v	Ve)	v	v			V
1	Ringkasan	studi nonklinik	v	v	Ve)	v	v			v
2	Isi ringkasa	n dan matriks studi nonklinik	v	v	Ve)	v	v			v
3	Ringkasan	natriks studi nonklinik	v	v	Ve)	v	v			v
Sub F	Bagian C. Lan	oran studi nonklinik (jika perlu)	vi)	v i)	ve)i)	Vi)	Vi)		1 1	vi

No.							KATEGORI				
110.					1	16.1	LEG	1	2	3	
			1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2		
1	Daftar isi la	poran studi nonklinik	Vi)	Vi)	Ve)i)	Vi)	V ⁱ⁾			V	
2	Laporan str	ıdi				= 1	[-1				
	2.1. Farma	kologi	Vi)	Vi)	Ve)í)	Vi)	Vh)i)	ii.		v	
	2.2. Farma	kokinetik	v ⁱ⁾	vi)	Ve)i)	vi)	Vh)i)			v	
	2.3. Toksik	ologi	V ⁱ⁾	Vi)	Ve)i)	vi)	Vi)			v	
Sub E	Bagian D. Da	ftar Pustaka	Vi)	Vi)	V ⁱ⁾	Vi)	Vi)	Vi)	Vi)	V	
BAGI	AN IV: KELE	NGKAPAN DOKUMEN KLINIK									
Sub E	Bagian A. Tin	jauan studi klinik	v	v	v	v	v	vg)		,	
Sub E	Bagian B. Rin	gkasan studi klinik						vg)			
1	Ringkasan	Ringkasan studi biofarmasetika dan metode analisis terkait		v	v	v	v			,	
2	Ringkasan	studi farmakologi klinik	v	v	v	v	v			,	
3		khasiat klinik	v	v	v	v	v				
4		keamanan klinik	v	v	v	v	v			0	
5		udi individual	v	V	v	v	v				
Sub E		triks studi klinik	v	v	v	v	v	vg)			
		poran studi klinik	v i)	v i)	v i)	v i)	v i)	Vg)		Ì	
1	To a second	Daftar isi laporan studi klinik		v i)	v i)	v i)	v i)				
2	Laporan str	19. 15. m.									
	2.1 Laporan studi biofarmasetika		V i)	v i)	v i)	V i)					
	2.1.1.	Laporan studi ketersediaan hayati/									
	2.1.2.	bioavailability (BA) Laporan studi perbandingan ketersediaan hayati/bioavailability (BA) dan bioekivalensi (BE)									
	2.1.3.										
	2.1.4.	Laporan metode bioanalisis dan analisis untuk studi pada manusia									
		n studi terkait farmakokinetik menggunakan erial manusia	V il	v i)	V i)	v i)	v i)				
	2.2.1	Laporan studi ikatan protein plasma				7					
	2.2.2.	Laporan studi metabolisme hati dan interaksi Obat									
	2.2.3.	Laporan studi menggunakan biomaterial manusia lainnya									
	2.3 Lapora	n studi farmakokinetika (PK) pada manusia	v i)	v i)	v i)	v i)	V i)				
	2.3.1.	Laporan studi PK pada subjek sehat dan tolerabilitas awal									
	2.3.2.	Laporan studi PK pada subjek dan laporan tolerabilitas awal									
	2.3.3.										
	2.4 Lapora	2.4 Laporan studi farmakodinamika (PD) pada manusia		v i)	v i)	v i)	v i)				
	2.4.1.	Laporan studi PD dan PK/PD pada subjek sehat									
	2.4.2.	Laporan studi PD dan PK/PD pada subjek									
	2.5 Lapora	n studi khasiat dan keamanan	v i)	v i)	V i)	V i)	V i)				
	2.5.1.	Laporan studi klinik berpembanding terkait klim indikasi					v				

No.						KA	TEG	ORI		- 3
					1				2	3
			1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	
	2.5.2,	Laporan studi klinik tanpa pembanding								
	2.5.3.	Laporan analisis data dari lebih dari satu studi, termasuk analisis formal terpadu, metaanalisis, dan <i>bridging analysis</i> .								
	2.5.4.	Laporan studi klinik lain								
3	Laporan pe	ngalaman pascapemasaran	V i)			v				
4	Formulir la perlu)	poran kasus dan daftar subjek individual (jika	V i)			v				
Sub	Bagian E. D	aftar Pustaka	v i)	vgj		v				

Keterangan:

va) : jika Pendaftar bukan originator atau tidak mendapat penunjukan/Lisensi dari originator

vb) : untuk Obat Generik atau Produk Biosimilar pertama

v^{c)} : jika sumber dan proses pembuatan Zat Aktif berbeda dari yang disetujui

v^{d)} : untuk Zat Aktif nonkompendial v^{e)} : untuk rute pemberian baru

v^{f)} : dipersyaratkan untuk komponen Obat yang belum pernah disetujui

vg : untuk Obat Generik yang memerlukan uji klinik

vh) : diperlukan untuk Produk Biosimilar bila ada isu terkait mutu dan farmakotoksikologi Zat Aktif

vⁱ⁾ : tidak berlaku untuk Registrasi Obat dengan negara referensi

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

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

KELENGKAPAN DOKUMEN REGISTRASI OBAT KHUSUS EKSPOR

No.		KHUSUS EKSPOR				
		Obat Impor	Obat Produksi Dalam Negeri			
1	Surat pengantar	v	v			
2	Formulir Registrasi	v	V			
3	Pernyataan Pendaftar	v	V			
4	Sertifikat dan dokumen administratif sesuai Lampiran 6	v	v			
	4.1 Izin Industri Farmasi	V	V			
	4.2 Sertifikat CPOB Pendaftar	v	v			
	4.3 Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dari produsen sesuai bentuk sediaan yang didaftarkan	v	-			

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

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

JENIS PERUBAHAN, PERSYARATAN DAN KELENGKAPAN DOKUMEN REGISTRASI VARIASI

A. Dokumen Administratif Registrasi Variasi

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

- 1. Surat pengantar.
- 2. Formulir Registrasi.
- 3. Pernyataan Pendaftar.
- Sertifikat dan dokumen administratif (sesuai dengan status produksi: Obat Produksi Dalam Negeri, kontrak, Lisensi, ekspor, impor) sesuai Lampiran 6.
- 5. Hasil praregistrasi (jika dipersyaratkan).
- 6. Kuitansi/bukti pembayaran.
- 7. Dokumen lain-lain.
 - 7.1. Surat pernyataan terkait pemenuhan persyaratan Registrasi Variasi (misal: surat pernyataan bahwa prosedur pengujian Zat Aktif tidak berubah untuk Registrasi Variasi pengetatan batas spesifikasi Zat Aktif).
 - 7.2. Izin Edar dan semua surat persetujuan Registrasi Variasi yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan beserta lampirannya.
 - 7.3. Tabel sandingan perubahan yang diajukan, termasuk referensi perubahan.
 - 7.4. Justifikasi terhadap perubahan yang diajukan.

B. Dokumen Teknis Registrasi Variasi

Dokumen teknis diserahkan sesuai dengan Registrasi Variasi yang diajukan.

Khusus untuk vaksin, jenis perubahan, persyaratan dan kelengkapan dokumen mengacu pada pedoman WHO. Kategori perubahan pada pedoman WHO berbeda dengan kategori Registrasi di Indonesia, maka dilakukan penyesuaian kategori Registrasi sebagai berikut:

No	Kategori yang tercantum dalam pedoman WHO	Kategori Registrasi di Indonesia
1	Major	Registrasi Variasi Major
2	Moderate	Registrasi Variasi Minor
3	Minor	Registrasi Variasi Notifikasi

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
	 Perubahan Informasi Pro iji klinik	duk yang mempengaruhi aspe	ek khasiat keamanan yang memerlukan data
1.	Perubahan indikasi dan/atau posologi; penambahan		A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label 1. Informasi Produk.
	indikasi dan/atau posologi baru.		B. Dokumen nonklinik (jika perlu) 1. Tinjauan studi nonklinik. 2. Ringkasan dan matriks studi nonklinik.
			C. Dokumen klinik 1. Tinjauan studi klinik. 2. Ringkasan studi klinik. 3. Matriks studi klinik untuk pengajuan perubahan atau penambahan indikasi dan/atau posologi. 4. Laporan studi klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik). 5. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR sampai periode terbaru. 6. Referensi lain.
2.	Perubahan Informasi Produk yang mempengaruhi aspek		A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label 1. Informasi Produk.
	keamanan.		B. Dokumen nonklinik (jika perlu) 1. Tinjauan studi nonklinik atau dokumen justifikasi perubahan/penambahan informasi nonklinik. 2. Ringkasan dan matriks studi nonklinik (sesuai perubahan yang diajukan).
			 C. Dokumen klinik 1. Tinjauan studi klinik atau dokumen justifikasi perubahan/penambahan informasi klinik. 2. Daftar dokumen penunjang perubahan Informasi Produk yang diajukan. 3. Matriks studi klinik yang tersedia untuk pengajuan perubahan Informasi Produk. 4. Laporan studi klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik). 5. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR sampai periode terbaru (jika perlu). 6. Referensi lain (jika perlu).
	Perubahan Informasi Pro Linik	duk yang mempengaruhi aspe	k keamanan yang tidak memerlukan data uj
1.	Perubahan Informasi Produk yang mempengaruhi aspek keamanan.	Khusus Obat Baru dan Produk Biologi.	A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label 1. Informasi Produk.
	Acamanan.		B. Dokumen klinik 1. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan. 2. Laporan keamanan pascapemasaran/PSUR (jika perlu).

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			3. Referensi lain.
			empengaruhi aspek khasiat-keamanan yan
1.	emerlukan data uji klini Perubahan terkait Zat Aktif dan/atau Formula yang	k	A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label 1. Informasi Produk.
	memerlukan uji klinik.		B. Dokumen mutu 1. Dokumen mutu Zat Aktif lengkap (jika perlu). 2. Dokumen mutu Obat lengkap. 3. Data karakterisasi yang menggambarkan bahwa konformasi dan imunogenisitas antigen sebanding dengan bentuk sediaan dan/atau Formula baru (khusus vaksin). 4. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas jangka panjang.
			C. Dokumen klinik 1. Tinjauan studi klinik atau dokumen justifikasi perubahan/penambahan informasi klinik. 2. Daftar dokumen penunjang perubahan Informasi Produk yang diajukan. 3. Matriks studi klinik yang tersedia untuk pengajuan perubahan Informasi Produk. 4. Laporan studi klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik). 5. Laporan keamanan pascapemasaran/PSUR sampai periode terbaru (jika perlu). 6. Referensi lain (jika perlu).
2.	Penggantian Master Cell Bank (MCB)/ Master Seed Lot (MSL).	1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk pembuatan master cell/ seed lot baru yang berasal dari original or preapproved master cell/ seed lot atau working cell/ seed lot dengan cara subkloning. 3. Tidak terkait dengan perubahan apapun pada host cell line.	A. Dokumen mutu 1. Sumber, riwayat dan jumlah pasası dari master cell/ seed baru dengan dokumentasi semua raw material yang berasal dari hewan atau manusia yang digunakan dalam keseluruhan riwayat kultur. 2. Hasil semua uji identitas, termasuk karakteristik sitogenetik yang dapa digunakan untuk mengidentifikasi sel. 3. Informasi karakterisasi dan pengujian MCB/ Working Cell Bank (WCB) dan sel dari bagian akhir produksi atau bagian setelah produksi. 4. Hasil semua uji adventitious agent yang ada terhadap donor dan master cell baru. 5. Karakteristik pertumbuhan dan ekspresi bila substrat sel digunakan untuk memproduksi protein rekombinan. Termasuk evaluasi copy number dan stabilitas asam nukleat yang diintroduksi serta kuantitas dan kualitas express protein sampai pada tingka pasase yang melebihi waktu siklus produksi yang diantisipasi. 6. Kualifikasi cell bank atau seed lot berdasarkan standar yang berlaku. 7. Stabilitas sel yang tervalidasi saat

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			penyimpanan menggunakan data cell recovery atau viability. 8. Untuk viral master seed, semua dokumen terkait semua manipulasi terhadap fenotipe virus misalnya atenuasi virulensi atau genetic reassortment atau rekombinan. Termasuk penetapan sekuen asam nukleat dan sumber bahan awal bersumber biologi. 9. Data uji sterilitas, mikoplasma, adventitious virus (jika perlu). 10. Komparabilitas Zat Aktif yang disetujui dan yang diajukan dalam hal karakterisasi fisikokimia, aktivitas biologi dan profil impurity. 11. Data analisis bets (dalam tabel) minimal tiga bets Zat Aktif yang berasal dari cell/seed lot baru dan lama. 12. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal tiga bets yang diproduksi menggunakan cell/seed lot baru sesuai pedoman stabilitas yang relevan; dan surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai shelf life yang disetujui, bila perlu, dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan. 13. Komitmen untuk menyerahkan laporan studi stabilitas Obat sesuai perubahan yang diajukan. 8. Dokumen klinik 1. Tinjauan studi klinik atau dokumen justifikasi perubahan. 2. Daftar dokumen penunjang perubahan. 3. Matriks studi klinik yang tersedia untuk pengajuan perubahan. 4. Laporan studi klinik (sesuai yang tercantum dalam matriks studi klinik). 5. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR sampai periode terbaru (jika perlu). 6. Referensi lain (jika perlu).
3.	Perubahan kritis pada proses fermentasi (perubahan yang berpotensi memberikan dampak pada mutu Zat Aktif atau Produk Jadi).	Khusus produk rekombinan.	A. Dokumen mutu 1. Diagram alur (termasuk proses dan in-process control (IPC) dan deskripsi naratif proses produksi yang diajukan. 2. Informasi karakterisasi dan pengujian setelah produksi cell bank untuk produk rekombinan atau antigen untuk produk nonrekombinan, jika perubahan berdampak pada peningkatan hasil fermentasi atau subkultivasi. 3. Jika bersumber dari hewan disertai dengan informasi sumber hewan dan surat keterangan bebas Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE)/Transmisible Spongiform Encephalophaties (TSE). 4. Laporan validasi proses.

		-219-	T
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			 Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. Studi nonklinik dan/atau klinik, jika data mutu tidak menunjukkan komparabilitas. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial antara sebelum dan sesudah perubahan. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang.
4.	Perubahan kritis	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu
8	pada proses pemurnian Zat Aktif yang berpotensi mempunyai dampak pada proses kapasitas viral clearance atau profil cemaran Zat Aktif.		1. Diagram alur (termasuk proses dan IPC) dan deskripsi naratif proses produksi yang diajukan. 2. Laporan validasi proses. 3. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. 4. Studi nonklinik dan/atau klinik, jika data mutu tidak menunjukkan komparabilitas. 5. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 6. Perbandingan hasil uji stabilitas jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 7. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang. 8. Informasi terkait risiko potensi kontaminasi dengan adventitious agent (contohnya, studi dampak pada viral clearance, risiko BSE/TSE).
D. P	erubahan terkait mutu	Zat Aktif	
1.	Perubahan WCB atau Working Seed Lot (WSL) baru.	Cell bank atau seed lot baru diperoleh dari MCB/MSL yang telah disetujui sebelumnya. Cell bank baru berada pada tingkat pasase yang telah disetujui sebelumnya.	A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label 1. Revisi informasi terkait mutu dan kontrol bahan baku kritikal (contohnya specific pathogen-free egg and chickens) yang digunakan pada generasi baru WCB yang diajukan. B. Dokumen mutu terkini 1. Kualifikasi cell bank atau seed lot. 2. Informasi karakterisasi dan pengujian WCB dan sel yang
			dihasilkan setelah proses produksi. 3. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. 4. Studi nonklinik dan/atau klinik.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			jika data mutu tidak menunjukkan komparabilitas. 5. Hasil uji kontrol kualitas berupa data kuantitatif dalam format tabel untuk cell bank baru yang diajukan. 6. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 7. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 8. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang.
2.	Perubahan dan/atau penambahan produsen Zat Aktif atau fasilitas produksi untuk bulk Zat Aktif atau produk antara Zat Aktif.	1. Khusus untuk Obat Baru dan Obat yang memerlukan uji bioekivalensi (uji BE). 2. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 3. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. 4. Uji stabilitas Obat sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets Zat Aktif skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Drug Master File (DMF) dari produsen Zat Aktif untuk Zat Aktif yang belum pernah digunakan untuk produksi Obat yang disetujui di Indonesia. 2. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif dari produsen lama dan baru (khusus Produk Biologi bets analisis dari minimal tiga bets Zat Aktif berurutan skala pilot/produksi). 3. Laporan stabilitas Zat Aktif (jika perlu). 4. Perbandingan data analisis bets Obat dari dua bets Obat (skala pilot/produksi) dari produsen Zat Aktif baru dan lama (khusus Produk Biologi bets analisis dari minimal tiga bets berurutan skala pilot/produksi). 5. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat dan langa pilot/produksi). 5. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat belum lengkap. 6. Data uji ekivalensi (in vitro/in vivo) (jika perlu).
3.	Perubahan dan/ atau penambahan fasilitas produksi Zat Aktif atau produk antara Zat Aktif.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Laporan hasil validasi proses pembuatan Zat Aktif. 2. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. 3. Studi nonklinik dan/atau klinik, jika data mutu tidak menunjukkan komparabilitas. 4. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
4.	Perubahan proses pembuatan Zat Aktif atau bahan awal/produk antara Zat Aktif.	1. Tidak termasuk Zat Aktif Produk Biologi. 2. Tidak termasuk Zat Aktif yang dipersyaratkan uji BE (misal: pellet sustained release). 3. Tidak menggunakan bahan baku yang bersumber manusia/hewan dimana memerlukan data keamanan viral. 4. Uji stabilitas Zat Aktif sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Uraian sintesis Zat Aktif. 2. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif (dua skala pilot/produksi) dari proses pembuatan lama dan baru. 3. Laporan stabilitas Zat Aktif dengan proses pembuatan baru. 4. Perbandingan data analisis bets dar dua bets Obat (skala pilot/produksi antara Zat Aktif dengan proses pembuatan lama dan baru.
5.	Introduksi tahap reprocessing Zat Aktif.	Kebutuhan reprocessing tidak disebabkan penyimpangan berulang dari proses yang sudah tervalidasi dan akar masalah penyebab reprocessing teridentifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 2. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan dalam kondisi jangka panjang (minimum tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 3. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang. 4. Data yang menggambarkan akar masalah penyebab reprocessing, termasuk data validasi untuk membantu mencegah reprocessing memberi dampak kepada Zat Aktif.
6.	Perubahan dan/ atau penambahan produsen/sumber bahan baku biologis.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Sertifikat BSE/TSE (bila menggunakan bahan yang berisiko BSE/TSE) atau informasi dan bukti bahwa material tidak berpotensi menimbulkan risiko BSE/TSE. 2. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 3. Informasi penilaian risiko terkait potensial kontaminasi dengan adventitious agent. 4. Informasi yang menggambarkan perbandingan bahan baku/pereaksi dari kedua sumber.
7.	Perubahan skala produksi pada tahap fermentasi, propagasi virus atau seluler.	Khusus Produk Biologi. Tidak terdapat perubahan pada spesifikasi Zat Aktif diluar kadar yang telah ditentukan. Tidak terdapat perubahan pada profil cemaran Zat Aktif diluar kadar yang telah ditentukan. Perubahan tidak terjadi akibat kejadian berulang selama pembuatan atau	A. Dokumen mutu 1. Diagram alir (termasuk proses dan IPC) dan deskripsi naratif proses produksi yang diajukan. 2. Informasi karakterisasi dan pengujian setelah produksi cell bank untuk produk rekombinan atau antigen untuk produk nonrekombinan, jika perubahan berdampak pada peningkatan population doublings atau subkultivasi.

	-222-			
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN	
		disebabkan masalah stabilitas. 5. Perubahan tidak mempunyai dampak pada proses pemurnian. 6. Perubahan tidak berdampak pada mutu, keamanan atau efikasi Produk Jadi. 7. Tidak terdapat perubahan dalam proporsionalitas bahan baku (dimana perubahan skala ini linear). 8. Perubahan skala menggunakan bioreaktor yang sama.	3. Laporan studi validasi proses. 4. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. 5. Jika data mutu tidak memadai untuk menggambarkan komparabilitas maka harus diserahkan studi nonklinik dan/atau klinik. 6. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan.	
8.	Perubahan skala proses produksi pada tahap pemurnian.	Khusus Produk Biologi. Tidak ada perubahan pada prinsip prosedur sterilisasi antigen. Tidak terdapat perubahan pada spesifikasi antigen diluar kadar yang telah ditentukan. Perubahan tidak harus terjadi dengan kejadian berulang selama pembuatan atau disebabkan pengamatan stabilitas. Perubahan dalam skala linear dengan proporsionalitas parameter produksi dan material.	A. Dokumen mutu 1. Diagram alir (termasuk proses dan IPC) dan deskripsi naratif proses produksi yang diajukan. 2. Laporan studi validasi proses. 3. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait sifat fisikokimia, aktivitas biologi, kemurnian, dan cemaran. 4. Studi nonklinik dan/atau klinik, jika data mutu tidak menunjukkan komparabilitas. 5. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 6. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 7. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang.	
9.	Pelebaran batas in- process pembuatan Zat Aktif yang disetujui.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/ justifikasi perubahan yang diajukan. 2. Informasi IPC pada tahapan kritis dan produk antara Zat Aktif. 3. Salinan atau ringkasan prosedur analisis, jika prosedur analisis baru digunakan. 4. Laporan studi validasi, jika prosedur analisis baru digunakan. 5. Perbandingan IPC atau spesifikasi sebelum dan sesudah perubahan. 6. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 7. Justifikasi batas dan uji in-process baru. 8. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 9. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Zat Aktif jangka panjang.	

_	-223-				
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN		
			10.Sandingan perubahan spesifikasi Zat Aktif (jika perlu).		
10.	Penghapusan uji in- process yang dapat menimbulkan efek signifikan pada kualitas Zat Aktif secara keseluruhan.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/justifikasi perubahan yang diajukan. 2. Informasi IPC pada tahapan kritis dan produk antara Zat Aktif. 3. Perbandingan IPC atau spesifikasi sebelum dan sesudah perubahan. 4. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan.		
11.	Penambahan atau penggantian uji in- process akibat isu keamanan atau mutu.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/justifikasi perubahan yang diajukan. 2. Informasi IPC pada tahapan kritis dan produk antara Zat Aktif. 3. Salinan atau ringkasan prosedur analisis, jika prosedur analisis baru digunakan. 4. Laporan studi validasi, jika prosedur analisis baru digunakan. 5. Perbandingan IPC atau spesifikasi sebelum dan sesudah perubahan. 6. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 7. Sandingan perubahan spesifikasi Zat Aktif (jika perlu).		
12.	Perubahan spesies hewan/strain untuk uji pelulusan Zat Aktif (contohnya, spesies/strain baru, hewan dari umur berbeda, produsen baru dimana genotype hewan tersebut tidak dapat dikonfirmasi).	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Data yang menggambarkan bahwa perubahan yang diajukan pada hewan/strain yang diajukan memberikan hasil yang comparable dengan data yang telah disetujui. 2. Sertifikat kelayakan hewan untuk digunakan dalam uji.		
13.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif non-Farmakope.	Tidak termasuk Produk Biologi. Uji stabilitas Zat Aktif sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif yang baru, 2. Metode analisis Zat Aktif, 3. Laporan validasi metode analisis Zat Aktif. 4. Data analisis bets Zat Aktif untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru (dua skala pilot/produksi). 5. Laporan stabilitas Zat Aktif dan komitmen stabilitas Zat Aktif jika laporan stabilitas Zat Aktif belum lengkap.		
14.	Pelebaran batas spesifikasi starting material/ intermediate, yang memiliki efek signifikan pada keseluruhan kualitas dari Zat Aktif dan/atau Obat.	Perubahan bukan konsekuensi dari komitmen penilaian sebelumnya untuk mengkaji batas spesifikasi. Perubahan bukan hasil dari kejadian yang tidak diharapkan selama proses pembuatan Zat Aktif (misal cemaran baru; perubahan	A. Dokumen mutu 1. Perbandingan spesifikasi antara yang sudah disetujui dan yang diajukan. 2. Rincian metoda analisis dan data validasi metoda analisis yang baru, jika diperlukan. 3. Analisis bets dari dua bets produksi Zat Aktif (untuk Produk Biologi: tiga		

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		batas cemaran total). 3. Prosedur uji sama, atau berubah minor. 4. Metode uji bukan metode biological/immunological immunochemical atau metode yang menggunakan biological reagent untuk Zat Aktif biologi (tidak termasuk metode standar mikrobiologi Farmakope). 5. Setiap bahan, perubahan bukan pada genotoxic impurity. Jika pada Zat Aktif akhir, residual solvent harus sesuai dengan batas 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), kontrol impurity baru harus sesuai dengan Farmakope.	bets produksi, kecuali ditentukan lain) untuk semua parameter spesifikasi. 4. Perbandingan profil disolusi Obat minimum satu bets skala pilot yang mengandung Zat Aktif dengan spesifikasi yang sudah disetujui dan yang diajukan (jika perlu). 5. Justifikasi untuk parameter dan batas spesifikasi yang baru.
15.	Penghapusan parameter uji pelulusan Zat Aktif.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif yang diajukan. 2. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/justifikasi perubahan yang diajukan. 3. Bukti konsistensi kualitas dan proses produksi dipertahankan.
16.	Pelebaran kriteria penerimaan spesifikasi pelulusan Zat Aktif.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/justifikasi perubahan yang diajukan. 2. Spesifikasi Zat Aktif yang diajukan. 3. Bukti konsistensi mutu dan proses produksi dipertahankan.
17.	Perubahan spesifikasi shelf life Zat Aktif.	Khusus Produk Biologi. Untuk perubahan apapun terhadap spesifikasi shelf life Zat Aktif. Spesifikasi Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung alasan/justifikasi perubahan yang diajukan. 2. Perbandingan spesifikasi pelulusan dan/atau shelf life, antara yang sudah disetujui dan yang diajukan dengan perubahan yang diberi tanda. 3. Stabilitas Zat Aktif minimal tiga bets skala produksi dengan spesifikasi yang diajukan dan komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas sampai shelf life yang disetujui.
18.	Perubahan Eksipien pada Zat Aktif Produk Biologi.	Untuk setiap perubahan kualitatif atau kuantitatif Eksipien pada Zat Aktif. Perubahan Eksipien tidak mempengaruhi metode uji spesifikasi pelulusan dan shelf life Obat. Formula bets dan spesifikasi Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi perubahan, diberikan berupa pengembangan farmasetik yang sesuai (termasuk aspek stabilitas dan pengawetan dengan antimikroba bila sesuai). 2. Uraian dan flowchart proses pembuatan Zat Aktif. 3. Spesifikasi Eksipien lama dan baru. 4. CoA Eksipien baru. 5. Sandingan spesifikasi Zat Aktif

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			lama dan baru. 6. Informasi yang menunjukkan komparabilitas Eksipien antara yang disetujui dan yang diajukan dalam hal karakterisasi fisiko-kimia dan profil impurity. 7. Stabilitas Zat Aktif dengan Eksipien baru. 8. Untuk Eksipien yang berisiko TSE, bila perlu: - Certificate of Suitability untuk Eksipien. - Bukti terdokumentasi yang menunjukkan bahwa risiko TSE Eksipien telah dievaluasi. 9. Spesifikasi pelulusan dan shelf life Obat. 10. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) minimal tiga bets Obat yang diproduksi menggunakan Zat Aktif dengan Eksipien yang baru dan yang diajukan. 11. Hasil studi stabilitas minimal tiga bets Obat yang diproduksi menggunakan Zat Aktif dengan Eksipien yang baru sesuai pedoman stabilitas yang relevan dan surat pernyataan melanjutkan studi stabilitas sampai shelf life (jika perlu) dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.
19.	Perubahan prosedur pengujian pada kontrol proses, pelulusan dan stabilitas Zat Aktif.	Khusus Produk Biologi. Untuk setiap perubahan prosedur pengujian untuk pelulusan atau uji stabilitas Zat Aktif. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Uraian metode uji yang diajukan. 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan. 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan.
20.	Perubahan sistem kemasan Zat Aktif.	1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk setiap perubahan, termasuk tipe kemasan, komposisi kualitatif dan kuantitatif, bentuk dan dimensi sistem kemasan yang bersentuhan langsung dengan Zat Aktif. 3. Untuk setiap perubahan yang tidak termasuk kategori Variasi Minor.	A. Dokumen mutu 1. Informasi bahan konstruksi dan fitur desain sistem kemasan yang diajukan. 2. Laporan studi kompatibilitas, leaching materials, leak test, dan lain-lain untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Laporan validasi proses produksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan (bila perlu). 4. Spesifikasi pelulusan dan shelf life Zat Aktif. 5. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal tiga bets Zat Aktif yang diproduksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan sesuai dengan studi stabilitas yang relevan dan surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai shelf life, jika perlu, dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta oleh

		-220-	
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
			Badan Pengawas Obat dan Makanan.
21.	Penambahan/update /perubahan pada Plasma Master File (PMF).	Variasi dilakukan terhadap produk darah yang telah terdaftar. Perubahan memiliki pengaruh potensial pada mutu dan keamanan produk.	A. Dokumen administratif 1. Sertifikat CPOB fasilitas pengumpulan dan pemrosesan plasma dan/atau surat pernyataaan pemenuhan aspek CPOB dari fasilitas pengumpulan dan pemrosesan plasma dalam kasus update/perubahan sumber plasma. B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi pelulusan dan shelf life Zat Aktif. 2. Spesifikasi pelulusan dan shelf life Obat. 3. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) minimal tiga bets yang diproduksi menggunakan sumber plasma yang disetujui dan sumber plasma baru. 4. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal tiga bets yang diproduksi menggunakan sumber PMF baru dan/atau sumber plasma baru,
			sesuai pedoman stabilitas yang relevan. 5. Laporan Adventitious Agents Safety Evaluation, jika perlu. 6. Expert statement yang menyebutkan garis besar perubahan yang dilakukan terhadap PMF baru atau dokumen yang berisi evaluasi terhadap pengaruh potensial perubahan PMF terhadap Obat, termasuk penilaian risiko spesifik. 7. Untuk PMF baru/berubah, harus disertai: a. PMF baru/versi baru; b. Spesifikasi plasma dan data analisis bets plasma pool; c. Surat resertifikasi tahunan EMA, dan bila ada laporan hasil assessment resertifikasi; d. Letter of Access yang dikeluarkan oleh PMF holder ke pemilik produk; dan e. Informasi pada Bagian S.2.3 yang mencakup: • Sumber dan pengumpulan plasma.
			 Karakteristik donasi. Data epidemiologi mengenai blood transmissible infections. Kriteria seleksi/eksklusi. Mutu dan keamanan plasma. Kondisi penyimpanan dan transpor plasma. Spesifikasi plasma dan data analisis bets plasma pool.
E. Pe	rubahan terkait mutu C	bat	1
1.	Peningkatan ukuran bets Obat lebih dari sepuluh kali.	Tidak termasuk Produk Biologi. Formula dan spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui.	A. Dokumen mutu 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Formula bets. 3. Flowchart proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Hasil validasi proses pembuatan Obat.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		4. Perubahan tidak mempengaruhi reprodusibilitas dan/atau konsistensi Obat, 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	5. Spesifikasi Obat. 6. Hasil analisis bets Obat. 7. Perbandingan data analisis bets antara bets produksi sebelumnya (tiga bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala pilot atau skala produksi). 8. Komitmen menyerahkan bets analisis skala produksi yang baru (jika yang diserahkan bets analisis skala pilot). 9. Laporan stabilitas Obat dari skala pilot atau skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
2.	Peningkatan ukuran bets Obat hingga sepuluh kali, untuk produk steril.	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Formula dan spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. 3. Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui. 4. Perubahan tidak mempengaruhi reprodusibilitas dan/atau konsistensi Obat. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Formula bets. 3. Flowchart proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Hasil validasi proses pembuatan Obat dan hasil validasi proses sterilisasi. 5. Spesifikasi Obat. 6. Hasil analisis bets Obat. 7. Perbandingan data analisis bets dari minimal dua bets Obat skala produksi yang lama dan baru. 8. Laporan stabilitas Obat dari skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
3.	Penurunan ukuran bets Obat hingga sepuluh kali, untuk produk steril,	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Formula dan spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. 3. Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui. 4. Perubahan tidak mempengaruhi reprodusibilitas dan/atau konsistensi Obat. 5. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas. 6. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Formula bets. 3. Flowchart proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir. 4. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 5. Spesifikasi Obat. 6. Hasil analisis bets Obat. 7. Perbandingan data analisis bets dari minimal dua bets Obat skala produksi yang lama dan baru. 8. Laporan stabilitas Obat dari skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
4.	Scale up proses produksi pada tahap formulasi/pengisian.	Khusus Produk Biologi. Skala yang diajukan menggunakan peralatan yang sejenis/comparable dengan yang sudah disetujui. Catatan: perubahan ukuran peralatan dianggap tidak sejenis/comparable.	A. Dokumen mutu 1. Uraian proses produksi, jika berbeda dari proses yang disetujui dan informasi IPC tahap kritis dan pada produk antara Produk Jadi yang diajukan. 2. Informasi pengujian IPC, sesuai yang diajukan. 3. Laporan studi validasi proses

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		3. Perubahan lain terkait proses produksi dan/atau pada IPC hanya yang disebabkan oleh perubahan ukuran bets (contohnya, formulasi, uji dan Standard Operating Procedure (SOP) sama). 4. Perubahan tidak boleh disebabkan kejadian berulang selama produksi atau masalah stabilitas. 5. Tidak terdapat perubahan pada prinsip prosedur sterilisasi Produk Jadi.	(contohnya, media fill), sesuai yang diajukan. 4. Sandingan hasil uji pelulusan untuk setidaknya tiga bets berurutan Obat skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas jangka panjang untuk mendukung shelf life/holdtime lengkap dalam kondisi penyimpanan normal dan melaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan kegagalan apa saja yang terjadi selama studi stabilitas jangka panjang. 7. Informasi leachables dan extractables, sesuai yang diajukan.
5.	Perubahan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul sediaan gastroresistant, modifikasinya atau sediaan lepas lambat.	1. Formula Obat (kualitatif) tidak berubah. 2. Komposisi penyalut dan cangkang kapsul tidak berubah. 3. Profil disolusi Obat tidak berubah untuk bentuk sediaan padat (bila diperlukan). 4. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah kecuali berat penyalut. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Formula bets. 2. Hasil analisis bets Obat. 3. Perbandingan data analisis bets Obat dari minimal dua bets Obat (skala pilot/produksi) dari penyalut tablet atau cangkang kapsul yang lama dan baru. 4. Hasil analisis bets Obat. 5. Laporan stabilitas Obat dua bets skala pilot dengan Formula baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 6. Data uji ekivalensi (in vitro/in vivo) (jika perlu). 7. Justifikasi tidak melakukan uji BE baru.
6.	Perubahan kuantitatif dan/atau kualitatif Eksipien.	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Tidak untuk perubahan yang memerlukan data uji klinik (khasiat dan keamanan). 3. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Pengembangan farmasetika. 2. Formula bets. 3. Flowchart 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 scoring atau breakline). 12. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat belum lengkap. 13. Data uji ekivalensi (in vitro/in vivo)

-229-

_	-229-			
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN	
			(jika perlu). 14.Justifikasi tidak melakukan uji BE	
7.	Perubahan Eksipien Produk Biologi.	Untuk setiap perubahan kualitatif atau kuantitatif formulasi Eksipien pada Obat. Perubahan Eksipien tidak mempengaruhi metode uji spesifikasi pelulusan dan shelf life Obat. Tidak termasuk Produk	A. Dokumen mutu 1. Sandingan Formula bets dan per unit dosis Obat yang disetujui dan diajukan. 2. Justifikasi perubahan harus diberikan berupa pengembangan farmasetik yang sesuai (termasuk aspek stabilitas dan pengawetan dengan antimikroba bila sesuai). 3. Informasi yang menujukkan komparabilitas Eksipien antara yan disetujui dan yang diajukan dalam hal karakterisasi fisiko-kimia dan profil impurity. 4. Untuk Eksipien yang berisiko TSE, bila perlu: - Certificate of Suitability untuk Eksipien. - Bukti terdokumentasi yang menunjukkan bahwa risiko TSE Eksipien telah dievaluasi. 5. Sandingan spesifikasi pelulusan dar shelf life Obat yang disetujui dan yang diajukan. 6. Perbandingan data analisis bets (dalam bentuk tabel) minimal tiga bets Obat yang diproduksi sesuai formulasi yang disetujui dan yang diajukan. 7. Hasil studi stabilitas minimal tiga bets Obat yang diproduksi dengan Formula yang diajukan sesuai pedoman stabilitas yang relevan dar surat pernyataan melanjutkan stud stabilitas sampai shelf life, jika perlu, dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan. A. Dokumen mutu	
ø.	Perubahan proses produksi Obat yang dapat mempengaruhi stabilitas.	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Tidak mempengaruhi efikasi keamanan produk. 3. Validasi proses/konsistensi produksi sudah dilakukan. 4. Formula dan spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Pengembangan farmasetika. 2. Proses pembuatan dan kontrol proses. 3. Flowchart 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 belum lengkap dan komitmen stabilitas Obat satu bets skala produksi	
9.	Perubahan proses pembuatan Obat di produsen Obat yang	Khusus Produk Biologi. Untuk perubahan apapun dalam proses pembuatan	A. Dokumen mutu 1. Laporan dan ringkasan studi validasi proses pembuatan yang	

-230-				
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN	
	sama.	dan/atau perubahan skala produksi pada setiap tahap proses pembuatan Obat. 3. Untuk perubahan apapun yang tidak terdapat dalam Variasi Minor.	diajukan. 2. Spesifikasi pelulusan dan shelf life Obat. 3. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) menggunakan minimal tiga bets Obat yang diproduksi menggunakan proses yang disetujui dan yang diajukan. 4. Laporan studi stabilitas minimal tiga bets Obat yang diproduksi menggunakan proses yang diajukan sesuai pedoman stabilitas yang relevan dan surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai shelf life, jika perlu, dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan. 5. Surat berisi pernyataan bahwa: a. Tidak ada perubahan dalam hal profil impurity kualitatif dan kuantitatif atau sifat fisikokimia; b. Perubahan tidak memberikan perubahan negatif pada reprodusibilitas proses; c. Perubahan yang dilakukan bukan akibat dari kejadian yang tidak diharapkan ketika produksi atau karena masalah stabilitas; d. Spesifikasi Obat tidak berubah.	
10.	Perubahan atau penambahan tempat sebagian atau keseluruhan tahapan produksi Obat.	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. (Untuk Produk Biologi: Laporan validasi proses minimal tiga bets skala produksi). 5. Transfer metode analisis dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat. 6. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi (Untuk Produk Biologi:	A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label 1. Informasi Produk (jika perlu). 2. Label pada kemasan (jika perlu). B. Dokumen mutu 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Flowchart 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 dan dua bets Obat skala pilot). 7. Perbandingan data profil disolusi antara Obat dari tempat produksi lama dan baru (jika perlu). 8. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. (Untuk Produk Biologi: laporan studi stabilitas Obat yang diproduksi di tempat baru minimal tiga bets skala produksi). 9. Data uji ekivalensi (in vitro/in vivo)	

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		laporan studi stabilitas Obat di tempat baru minimal tiga bets skala produksi).	(jika perlu).
11.	Perubahan tempat pengemasan primer Obat.	1. Tidak untuk produk steril. 2. Hasil inspeksi CPOB dua tahun terakhir memuaskan. 3. Tidak ada perubahan Formula, sumber bahan baku Zat Aktif dan Eksipien, proses produksi, spesifikasi Obat, dan spesifikasi bahan kemasan. 4. Validasi proses pengemasan primer Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label 1. Informasi Produk (jika perlu). 2. Label pada kemasan (jika perlu). B. Dokumen mutu 1. Flowchart proses produksi dari awal sampai pengemasan akhir dan informasi lokasi tiap tahap produksi sampai pengemasan akhir. 2. Laporan hasil validasi proses pengemasan primer di tempat baru. 3. Hasil analisis bets Obat. 4. Perbandingan data analisis bets antara tempat produksi sebelumnya (tiga bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala produksi atau satu bets Obat skala produksi dan dua bets Obat skala pilot). 5. Studi bulk holding time (jika perlu). 6. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat belum lengkap.
12.	Perubahan spesifikasi Obat non- Farmakope.	Metode analisis Obat tidak berubah. 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.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat yang baru. 2. Data analisis bets Obat untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru (dua skala pilot/produksi). 3. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
13.	Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer (untuk sediaan steril).	1. Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan primer. 2. Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, keamanan, atau stabilitas Obat. 3. Khusus untuk Obat dengan metode sterilisasi akhir: Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. 4. Untuk perubahan "head space" atau perubahan "surface/ volume ratio": • Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau	A. Dokumen administratif, Informasi Produk, dan Label 1. Contoh kemasan primer dalam bentuk foto atau gambar sesuai aslinya (mock up/dummy). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat untuk Obat dengan proses sterilisasi akhir. 3. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
		skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	
14.	Perubahan spesifikasi pelulusan dan shelf life Obat.	Khusus Produk Biologi. Untuk perubahan apapun terhadap spesifikasi pelulusan dan shelf life Obat.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi perubahan disertai data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung perubahan yang diajukan. 2. Perbandingan spesifikasi pelulusan dan/atau shelf life Obat, antara yang sudah disetujui dan yang diajukan dengan perubahan yang diberi tanda. 3. Analisis bets Obat untuk semua uji dalam spesifikasi yang diajukan (minimal tiga bets). 4. Untuk setiap perubahan pada stability-indicating parameter dalam spesifikasi: - Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal tiga bets Obat yang diuji sesuai spesifikasi yang diajukan sesuai pedoman stabilitas yang relevan; dan - Surat pernyataan akan melanjutkan studi stabilitas sampai shelf life yang disetujui, bila perlu, dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat (dengan rencana aksi) dan bila diperlukan.
15.	Perubahan spesifikasi pada kontrol proses dalam proses pembuatan Obat.	Untuk perubahan apapun terhadap spesifikasi pada kontrol proses dalam proses pembuatan Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi perubahan disertai data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung perubahan yang diajukan. 2. Perbandingan spesifikasi pada kontrol proses antara yang sudah disetujui dan yang diajukan dengan perubahan yang diberi tanda. 3. Analisis bets untuk semua uji dalam kontrol proses yang diajukan minimal tiga bets.
16.	Pelebaran batas in- process yang disetujui dalam proses pembuatan Obat.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Informasi kontrol proses produksi tahap kritis dan pada produk antara antigen yang diajukan. 2. Perbaruan spesifikasi Produk Jadi jika berubah. 3. Salinan atau ringkasan prosedur analisis, jika prosedur analisis baru digunakan. 4. Laporan studi validasi, jika prosedur analisis digunakan. 5. Tabel sandingan atau deskripsi, sesuai perubahan, antara yang disetujui dan diajukan. 6. Perbandingan data analisis bets setidaknya tiga bets berurutan Obat skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 7. Justifikasi untuk uji dan batas inprocess baru. 8. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
.10	SENS I BROBAIN	1 BROTHWINY	bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain).
17,	Perubahan prosedur pengujian Eksipien pada Obat.	Khusus Produk Biologi. Untuk setiap perubahan prosedur pengujian Eksipien pada Zat Aktif. Spesifikasi Zat Aktif dan Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Uraian metode uji yang diajukan. 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan. 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan. 4. Spesifikasi Eksipien.
18.	Perubahan pada produksi Eksipien biologi (tidak termasuk <i>adjuvant</i> biologi).	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Informasi rinci sumber Eksipien (contohnya, spesies hewan, negara asal) dan tahap yang dilakukan selama proses untuk meminimalkan risiko paparan TSE. 2. Perbandingan sifat fisikokimia dan profil cemaran Eksipien yang diajukan dan yang disetujui. 3. Informasi proses produksi dan pengawasan tahap kritis pada proses produksi dan pada produk antara Eksipien yang diajukan. 4. Perbandingan data analisis bets setidaknya tiga bets berurutan Eksipien skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Obat jangka panjang. 7. Informasi penilaian risiko mengenai potensi kontaminasi dengan adventitious agent (contohnya, dampak pada studi viral clearance atau risiko BSE/TSE) termasuk dokumentasi keamanan virus yang dibutuhkan.
19.	Perubahan produsen Eksipien bersumber plasma.	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Perbandingan sifat fisikokimia dan profil cemaran Eksipien yang diajukan dan yang disetujui. 2. Informasi proses produksi dan pengawasan tahap kritis pada proses produksi dan pada produk antara Eksipien yang diajukan. 3. Perbandingan data analisis bets setidaknya tiga bets berurutan Eksipien skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 4. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 5. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Obat jangka panjang. 6. Informasi penilaian risiko mengenai potensi kontaminasi dengan adventitious agent. 7. Data lengkap produksi dan

_	-234-			
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN	
			keamanan klinik untuk mendukung penggunaan Eksipien turunan plasma manusia yang diajukan.	
20.	Perubahan prosedur pengujian pada kontrol proses dalam proses pembuatan Obat.	Khusus Produk Biologi. Untuk setiap perubahan prosedur pengujian untuk pelulusan atau uji stabilitas Obat. Spesifikasi Zat Aktif dan Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Uraian metode uji yang diajukan. 2. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan. 3. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan.	
21.	Perubahan prosedur pengujian Obat untuk pelulusan/studi stabilitas.	Khusus Produk Biologi. Untuk setiap perubahan prosedur pengujian untuk pelulusan atau uji stabilitas Obat. Spesifikasi Zat Aktif dan Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi pelulusan dan shelf life Obat. 2. Uraian metode uji yang diajukan. 3. Laporan studi validasi prosedur pengujian yang diajukan. 4. Hasil uji komparatif prosedur uji antara yang disetujui dan yang diajukan.	
22.	Perubahan sistem kemasan Obat.	1. Khusus Produk Biologi dan sediaan steril. 2. Untuk setiap perubahan, termasuk tipe kemasan, komposisi kualitatif dan kuantitatif, bentuk dan dimensi sistem kemasan yang bersentuhan langsung dengan Obat. 3. Untuk setiap perubahan yang tidak termasuk kategori Variasi Minor.	A. Dokumen mutu 1. Informasi bahan konstruksi dan fitur desain sistem kemasan yang diajukan. 2. Laporan studi kompatibilitas, leaching materials, leak test, dan lain-lain untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Laporan validasi proses produksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan (bila perlu). 4. Spesifikasi pelulusan dan shelf life Obat. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Obat jangka panjang.	
23.	Perubahan sistem kemasan pelarut.	1. Khusus Produk Biologi. 2. Untuk setiap perubahan, termasuk tipe kemasan, komposisi kualitatif dan kuantitatif, bentuk dan dimensi sistem kemasan yang bersentuhan langsung dengan pelarut yang digunakan untuk rekonstitusi. 3. Untuk setiap perubahan yang tidak termasuk kategori Variasi Minor.	A. Dokumen mutu 1. Informasi bahan konstruksi dan fitur desain sistem kemasan yang diajukan. 2. Laporan studi kompatibilitas, leaching materials, leak test, dan lain-lain untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Laporan validasi proses produksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan (jika perlu). 4. Spesifikasi pelulusan dan shelf life pelarut. 5. Hasil studi stabilitas yang sesuai minimal tiga bets pelarut yang diproduksi menggunakan sistem kemasan yang diajukan sesuai dengan studi stabilitas yang relevan.	
24.	Perubahan ukuran kemasan/besar volume dan/atau perubahan bentuk atau dimensi kemasan sediaan steril padat dan	Obat dengan kemasan baru konsisten dengan posologi dan lamanya pengobatan. Spesifikasi Obat tidak berubah. Spesifikasi bahan kemasan tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan primer dan sekunder. B. Dokumen mutu 1. Justifikasi yang menyatakan bahwa	

		-235-	
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG DISERAHKAN
	cairan.	4. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	besar volume sediaan yang diajukan konsisten dengan regimen dosis yang telah disetujui. 2. Laporan validasi proses, sterilisasi, dan sistem kemasan (jika perlu). 3. Sertifikat analisis bets (minimal dua bets Obat). 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat belum lengkap.

2. KATEGORI 5 : REGISTRASI VARIASI MINOR

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
A. F	Perubahan terkait Infoma	si Produk dan/atau Label	
1.	Perubahan Informasi Produk.	Khusus Obat Generik. Informasi Produk (klim yang diajukan) harus sesuai dengan yang sudah disetujui di Indonesia.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan (jika perlu). 3. Dokumen penunjang perubahan Informasi Produk yang diajukan.
2.	Perubahan nama Pendaftar/Industri Farmasi/pemberi lisensi/industri farmasi sebagai sumber impor Obat.	Pemilik Izin Edar tidak berubah. Lokasi Pendaftar/Industri Farmasi/pemberi lisensi Obat tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Surat keterangan berubah nama. 2. Informasi Produk. 3. Label kemasan.
3.	Perubahan nama dagang Obat.	Nama Obat sesuai dengan ketentuan yang berlaku. Informasi Produk, Label dan desain kemasan tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan primer dan sekunder.
4.	Penambahan besar kemasan.	Klim Informasi Produk tidak berubah. Spesifikasi kemasan tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan sekunder.
5.	Penambahan Informasi Produk dalam bahasa Inggris/Indonesia.	Informasi Produk sesuai dengan yang disetujui terakhir.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label kemasan (jika perlu).
6.	Pengetatan klim yang berkaitan dengan keamanan.		A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. B. Dokumen klinik 1. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan. 2. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR (jika perlu). 3. Referensi lain.
В. Ре	rubahan terkait mutu Z	at Aktif	
1.	Perubahan atau penambahan fasilitas produksi untuk bulk Zat Aktif atau produk antara Zat Aktif.	1. Fasilitas produksi yang diajukan merupakan lokasi produksi antigen yang telah disetujui. 2. Perubahan apapun pada proses produksi dan/atau kontrol dianggap sebagai kategori Variasi Minor atau Variasi Notifikasi. 3. Fasilitas di tempat yang baru berada dalam pengawasan pemastian mutu/kontrol kualitas yang sama. 4. Perubahan yang diajukan tidak melibatkan persyaratan containment tambahan.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi bahwa perubahan yang diajukan masuk kategori Variasi Minor. 2. Studi komparabilitas sebelum dan sesudah perubahan terkait: - sifat fisikokimia, - aktivitas biologi, - kemurnian, - cemaran, dan - kontaminan, sesuai perubahan yang diajukan. 3. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets berurutan Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 4. 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). 5. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas jangka panjang untuk mendukung shelf life/hold time

	-237-			
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN	
			lengkap dalam kondisi penyimpanan normal dan melaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan kegagalan apa saja yang terjadi selama studi stabilitas jangka panjang.	
2.	Perubahan minor pada proses pembuatan Zat Aktif.	Tidak termasuk Zat Aktif biologi. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil impurity/fisika kimia. Rute sintesis tetap sama (misal: senyawa antara tidak berubah). Spesifikasi dan stabilitas Zat Aktif atau produk antara tidak berubah. Proses pembuatan Zat Aktif tidak menggunakan bahan baku yang bersumber manusia/hewan dimana memerlukan keamanan viral.	A. Dokumen mutu 1. Karakterisasi Zat Aktif. 2. Uraian sintesis Zat Aktif. 3. Hasil analisis Zat Aktif. 4. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif minimal dua bets (skala pilot/produksi) yang diproduksi menurut proses pembuatan Zat Aktif lama dan baru. 5. Untuk Zat Aktif steril, laporan hasil validasi proses produksi (jika perlu).	
3.	Perubahan minor pada proses pembuatan Zat Aktif.	1. Khusus Produk Biologi. 2. Berlaku untuk setiap perubahan minor dalam prosedur dan/atau skala produksi pada tahap manapun produksi Zat Aktif. 3. Terkait perubahan proses yang tidak kritis, seperti perubahan prosedur harvesting dan/atau pooling tanpa perubahan metode produksi, perolehan kembali, kondisi penyimpanan atau skala produksi; duplikasi fermentation strain, penambahan bioreaktor yang identik atau similar/comparable. 4. Tidak ada perubahan bersifat prinsip pada prosedur sterilisasi. 5. Tidak ada perubahan spesifikasi diluar yang sudah disetujui. 6. Tidak ada perubahan dalam profil impurity Zat Aktif diluar batas yang telah disetujui. 7. Perubahan tidak disebabkan karena kejadian berulang yang terjadi selama proses pembuatan atau karena masalah stabilitas. 8. Perubahan tidak berdampak pada data viral clearance atau sifat kimia inactivating agent.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi perubahan. 2. Justifikasi kategori perubahan yang berkaitan dengan dampaknya terhadap mutu antigen. 3. Ringkasan perubahan proses dikaitkan dengan proses yang disetujui dalam bentuk tabel. 4. Diagram alir (termasuk proses dan IPC) dan deskripsi naratif proses produksi yang diajukan. 5. Sertifikat BSE/TSE (bila menggunakan bahan yang berisiko BSE/TSE) contohnya ruminant origin, atau informasi dan bukti bahwa material tidak berpotensi menimbulkan risiko BSE/TSE. 6. Validasi perubahan proses (bila perlu). 7. Untuk perubahan proses (bila perlu). 7. Untuk perubahan proses pembuatan Zat Aktif, komparabilitas Zat Aktif dalam hal karakterisasi fisikokimia, aktivitas biologi dan profil impurity. 8. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) minimal tiga bets yang diproduksi menggunakan proses yang disetujui dan yang diajukan. 9. Studi stabilitas menggunakan minimal tiga bets Zat Aktif (skala pilot atau skala produksi) sesuai pedoman stabilitas yang relevan atau komitmen untuk melakukan studi stabilitas yang sesuai dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan. 10. Komitmen untuk menyerahkan laporan studi stabilitas Obat sesuai perubahan yang diajukan.	

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
4.	Pelebaran batas spesifikasi in process Zat Aktif.	1. Tidak ada perubahan spesifikasi Zat Aktif. 2. Tidak ada perubahan profil cemaran Zat Aktif diluar batas yang disetujui. 3. Perubahan bukan karena kejadian berulang selama produksi atau masalah stabilitas.	A. Dokumen mutu 1. Informasi kontrol yang dilakukan pada tahap kritis produksi dan pada produk antara Zat Aktif yang diajukan. 2. Sandingan uji/kriteria penerimaan IPC antara yang disetujui dan diajukan. 3. Sandingan hasil uji IPC dan release untuk setidaknya tiga bets Zat Aktif skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 4. Justifikasi batas dan uji in-process baru. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Zat Aktif, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan dalam kondisi jangka panjang (minimum tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas jangka panjang untuk mendukung shelf life/hold time lengkap dalam kondisi penyimpanan normal dan melaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan kegagalan apa saja yang terjadi selama studi stabilitas jangka
5.	Penambahan atau penggantian peralatan dalam proses pembuatan Obat (contohnya, formulation tank, filter housing, filling line and head, dan lyophilizer).	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Uraian proses produksi, jika berbeda dari proses yang disetujui dan informasi pengawasan proses produksi tahap kritis dan produk antara Produk Jadi yang diajukan. 2. Informasi pengujian IPC, sesuai yang diajukan. 3. Laporan studi validasi proses sesuai yang diajukan. 4. Data analisis bets (dalam tabel) minimal tiga bets Obat sebelum dan sesudah perubahan. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat jangka panjang, minimal tiga bets skala komersial yang diproduks dengan perubahan yang diajukan (minimal tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Komitmen untuk melanjutkan studi stabilitas Obat jangka panjang. 7. Informasi leachables dan extractables, sesuai yang diajukan. 8. Informasi peralatan baru dan perbandingan kesamaan dan perbedaan prinsip operasional dan spesifikasi antara yang disetujui dan yang diajukan.
6.	Perubahan metode analisis Zat Aktif (nonkompendial).	Tidak termasuk Produk Biologi. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Metode analisis Zat Aktif. 2. Laporan hasil validasi metode analisis yang lama dan baru. 3. Laporan hasil uji kesesuaian metode analisis lama dan baru.
7.	Perubahan spesifikasi IPC dalam proses pembuatan	Perubahan bukan konsekuensi dari komitmen penilaian sebelumnya untuk	A. Dokumen mutu 1. Tabel sandingan uji in-process yang disetujui dan yang diajukan.

		207	
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	Zat Aktif.	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.	Rincian metode analisis non- Farmakope dan data validasi yang baru, jika perlu. Analisis bets dari dua bets produksi Zat Aktif (khusus Produk Biologi tiga bets produksi, kecuali ditentukan lain) untuk semua parameter spesifikasi.
8.	Perpanjangan periode retest/penyimpanan Zat Aktif.	Perubahan bukan karena kejadian yang tidak diharapkan saat proses pembuatan atau karena stabilitas. Perubahan tidak berhubungan dengan pelebaran kriteria penerimaan dari parameter yang diuji, penghilangan parameter stabilitas atau pengurangan frekuensi pengujian.	A. Dokumen mutu 1. Data uji stabilitas Zat Aktif. 2. Spesifikasi Zat Aktif.
9,	Peningkatan ukuran bets Zat Aktif/intermediate lebih dari sepuluh kali.	1. Zat Aktif tidak termasuk Produk Biologi/zat imunologi atau steril. 2. Perubahan tidak mempengaruhi reprodusibilitas proses. 3. Perubahan bukan karena kejadian yang tidak diharapkan saat proses pembuatan atau karena stabilitas. 4. Spesifikasi Zat Aktif/intermediate 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 scale up, contohnya penggunaan peralatan/mesin yang berbeda ukuran.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif/intermediate. 2. Perbandingan data analisis bets (dalam bentuk tabel) Zat Aktif/intermediate produksi sebelumnya dan yang saat ini diajukan (minimum dari satu bets skala produksi). Data dari dua bets skala produksi berikutnya harus tersedia dan dilaporkan apabila diluar spesifikasi.
10.	Penambahan atau perubahan tempat pengujian Zat Aktif termasuk pengujian untuk studi stabilitas dan kontrol proses.	Khusus Produk Biologi. Prosedur pengujian tidak berubah. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. Hasil validasi memenuhi syarat. Transfer metode analisis telah memenuhi syarat.	A. Dokumen mutu 1. Ringkasan studi validasi pengujian di tempat pengujian baru. 2. Data hasil pengujian minimal tiga bets yang diuji di tempat yang sudah disetujui dan yang diajukan. 3. Informasi dan spesifikasi baku pembanding. 4. Khusus untuk perubahan tempat uji stabilitas, laporan uji stabilitas di

		-240-	
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	/		tempat pengujian baru.
11.	Penambahan atau perubahan kondisi penyimpanan Zat Aktif (contohnya, perluasan atau penyempitan kriteria suhu).	1. Khusus Produk Biologi.	A. Dokumen mutu 1. Kondisi penyimpanan dan shelf life yang diajukan. 2. Hasil uji stabilitas (berupa, data stabilitas jangka panjang lengkap selama shelf life yang diajukan pada setidaknya tiga bets skala komersial.
12.	Pengurangan atau penghilangan overage.	Perubahan merupakan overage bahan aktif yang sebelumnya telah disetujui. Spesifikasi pelulusan dan shelf life dari produk Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi dari perubahan yang diajukan. 2. Tabel sandingan dari Formula yang diajukan dan Formula yang disetujui. 3. Hasil pengujian (Certificate of Analysis/CoA) dari dua bets produk Obat. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika data stabilitas Obat belum lengkap.
C. Pe	erubahan terkait mutu O	bat	
1.	Perubahan industri penanggung jawab pelulusan bets (tidak termasuk pengujian Obat).	Khusus Obat impor. Berlaku untuk satu mother company.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan.
2.	Perubahan industri penanggung jawab pelulusan bets (termasuk pengujian Obat).	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Khusus Obat impor. 3. Berlaku untuk satu mother company. 4. Transfer metode analisis dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan. B. Dokumen mutu 1. Laporan hasil validasi/verifikasi metode analisis yang merupakan transfer dari tempat lama ke tempat baru. 2. Data analisis bets (minimal dua bets Obat skala pilot) di tempat pengujian yang baru dan lama.
3.	Perubahan atau penambahan tempat pengujian Obat.	Pemilik produk dan tempat pelulusan bets tetap sama. Tempat pengujian sudah terdaftar. Transfer metode analisis Obat dari tempat lama ke tempat baru sudah memenuhi syarat. 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. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Perubahan tidak mempengaruhi spesifikasi Obat; harus melaporkan setiap perubahan cara pembuatan dan/atau kontrol proses yang dilakukan terhadap perubahan yang terkait dengan ukuran bets misalnya penggunaan alat dengan besar berbeda. 3. Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui. 4. Perubahan tidak mempengaruhi	A. Dokumen mutu 1. Proses pembuatan dan kontrol proses. 2. Formula bets. 3. Spesifikasi Obat. 4. Hasil analisis bets Obat. 5. Perbandingan data analisis bets minimal dua bets Obat (skala produksi) dari bets lama dan baru. 6. Laporan stabilitas Obat dari skala produksi yang baru dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		reprodusibilitas dan/atau konsistensi Obat. 5. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas.	
5.	Perubahan satu komponen Eksipien dengan Eksipien lain dengan karakteristik fungsional yang sama.	1. Tidak termasuk sediaan lepas termodifikasi dan sediaan steril. 2. Tidak termasuk sediaan yang memerlukan uji klinik, termasuk uji bioekivalensi. 3. Validasi proses pembuatan Obat sudah dilakukan sesuai protokol dari tiga bets Obat skala produksi, atau minimum satu bets Obat skala pilot dan komitmen validasi proses tiga bets produksi pertama dengan prediksi waktu penyerahannya. 4. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Jika bersumber dari hewan disertai dengan informasi sumber hewan dar surat keterangan bebas BSE/TSE. 2. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 3. Data uji disolusi terbanding Formula lama dan baru. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 5. Justifikasi tidak melakukan uji BE.
6.	Perubahan Eksipien untuk Obat yang termasuk indeks terapi sempit atau Biopharmaceutics Classification System (BCS) Kelas 4 yang tidak memerlukan uji BE.	Profil disolusi Obat Formula baru sebanding dengan Formula lama. 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. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Data uji disolusi terbanding Formula lama dan baru. 2. Laporan hasil validasi proses pembuatan Obat. 3. Perbandingan data analisis bets antara bets produksi sebelumnya (dua bets Obat skala produksi) dan yang saat ini diajukan (minimum dari dua bets Obat skala produksi atau satu bets skala produksi dan dua bets pilot). 4. Komitmen menyerahkan bets analisis skala produksi yang baru (jika yang diserahkan bets analisis skala pilot). 5. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 6. Justifikasi tidak melakukan uji BE.
J.	Perubahan produsen cangkang kapsul.	Spesifikasi Obat tidak berubah. Formula dan proses produksi Obat tidak berubah. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi cangkang kapsul. 2. Sertifikat analisis cangkang kapsul. 3. Informasi sumber gelatin sebagai bahan baku cangkang kapsul. 4. Sertifikat bebas BSE/TSE. 5. Data uji disolusi terbanding minimal satu bets skala pilot antara Obat dengan produsen cangkang kapsul yang diajukan dengan yang disetujui (jika perlu).

	T	-242-	
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi. 4. Tidak berlaku untuk perubahan dari kapsul keras ke kapsul lunak.	6. Hasil analisis bets Obat.
8.	Perubahan ukuran cangkang kapsul.	1. Formula Obat, spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah (kecuali pemerian). 2. Material cangkang kapsul sama dengan material dari cangkang kapsul sebelumnya. 3. Hanya untuk kapsul lepas cepat.	A. Dokumen mutu 1. Pemerian dan Formula. 2. Hasil analisis bets Obat. 3. Perbandingan data analisis bets Obat minimal dua bets Obat skala produksi dari cangkang kapsul lama dan baru. 4. Spesifikasi kapsul. 5. Komposisi cangkang kapsul. 6. Informasi sumber gelatin sebagai bahan baku cangkang kapsul. 7. Sertifikat analisis cangkang kapsul. 8. Sertifikat bebas BSE/TSE. 9. Data uji disolusi terbanding minimal satu bets skala pilot antara Obat dengan cangkang kapsul yang diajukan dan disetujui (jika perlu).
9.	Bentuk atau dimensi tablet gastroresistant, tablet lepas lambat, dan scored tablet.	1. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah (kecuali dimensi). 2. Profil disolusi Obat dimensi baru sebanding dengan Obat sebelumnya (bila dipersyaratkan dalam monografi). 3. Formula secara kualitatif dan kuantitatif dan berat rata-rata tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat (termasuk gambar dan uraian dimensi yang disetujui dan diajukan). 2. Perbandingan profil disolusi baru dan lama (jika perlu). 3. Informasi Produk (jika perlu). 4. Hasil analisis bets Obat. 5. Perbandingan data analisis bets Obat minimal dua bets Obat (skala pilot/produksi) dari bentuk atau dimensi lama dan baru. 6. Hasil uji keseragaman kadar (untuk scoring atau breakline tablet). 7. Jusitifikasi tidak melakukan uji BE.
10.	Bentuk atau dimensi tablet lepas cepat, kapsul, supositoria atau pesari.	Tidak berlaku untuk scored tablet. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah (kecuali dimensi). Profil disolusi Obat dimensi baru sebanding dengan Obat sebelumnya (bila dipersyaratkan dalam monografi). Formula secara kualitatif dan kuantitatif dan berat rata-rata tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk (jika perlu). 2. Label pada kemasan (jika perlu). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat (termasuk gambar dan uraian dimensi yang disetujui dan diajukan). 2. Perbandingan data profil disolusi baru dan lama (jika perlu). 3. Hasil analisis bets Obat. 4. Perbandingan data analisis bets Obat minimal dua bets Obat skala produksi dari bentuk atau dimensi lama dan baru.
11,	Perubahan minor pada proses pembuatan Obat.	Khusus Produk Biologi. Berlaku untuk setiap perubahan minor dalam prosedur dan/atau skala produksi pada tahap manapun produksi Obat. Terkait perubahan proses yang tidak kritis, seperti: perubahan tanpa perubahan metode produksi, kondisi penyimpanan atau skala produksi. Peningkatan skala produksi aseptik untuk Obat tanpa	A. Dokumen mutu 1. Ringkasan perubahan proses dikaitkan dengan proses yang disetujui dalam bentuk tabel. 2. Justifikasi perubahan. 3. Validasi perubahan proses (jika perlu). 4. Data analisis bets komparatif (dalam bentuk tabel) minimal tiga bets yang diproduksi menggunakan proses yang disetujui dan yang diajukan. 5. Studi stabilitas menggunakan minimal tiga bets Zat Aktif (skala pilot atau skala produksi) sesuai pedoman stabilitas yang relevan

		-240-	
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		perubahan peralatan, misalnya perubahan dalam jumlah vial yang diisi. 5. Tidak ada perubahan bersifat prinsip pada prosedur sterilisasi. 6. Tidak ada perubahan spesifikasi diluar yang sudah disetujui. 7. Perubahan tidak disebabkan karena kejadian berulang yang terjadi selama proses pembuatan atau karena masalah stabilitas.	atau komitmen untuk melakukan studi stabilitas yang sesuai dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan bila ada hasil uji yang tidak memenuhi syarat atau bila diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.
12.	Penambahan tahap baru dalam proses pembuatan Obat.	Khusus Produk Biologi. Perubahan tidak boleh disebabkan kejadian berulang selama produksi atau masalah stabilitas.	A. Dokumen mutu 1. Uraian proses produksi, jika berbeda dari proses yang disetujui dan informasi pengawasan proses produksi tahap kritis dan produk antara Produk Jadi yang diajukan. 2. Informasi pengujian IPC, sesuai yang diajukan. 3. Laporan studi validasi proses (contohnya, media fill), sesuai yang diajukan. 4. Sandingan hasil uji release untuk setidaknya tiga bets berurutan Obat skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan. 5. Perbandingan hasil uji stabilitas Obat, minimal tiga bets skala komersial yang diproduksi dengan perubahan yang diajukan dalam kondisi jangka panjang (minimum tiga bulan pengujian kecuali dinyatakan lain). 6. Informasi leachables dan extractables, sesuai yang diajukan.
13:	Penambahan atau penggantian uji in- process karena isu keamanan atau kualitas.	Khusus Produk Biologi. Spesifikasi Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi perubahan disertai data ilmiah dan/atau historis untuk mendukung perubahan yang diajukan. 2. Informasi pengawasan proses produksi tahap kritis dan pada produk antara antigen yang diajukan. 3. Prosedur analisis, jika digunakan prosedur analisis baru. 4. Laporan studi validasi, jika digunakan prosedur analisis. 5. Tabel sandingan atau deskripsi, sesuai perubahan, antara yang disetujui dan yang diajukan. 6. Sandingan hasil uji pelulusan untuk setidaknya tiga bets berurutan Obat skala komersial, antara sebelum dan sesudah perubahan.
14.	Penghilangan pelarut untuk produk Obat.	Perubahan yang diajukan tidak mengakibatkan perubahan pada bentuk sediaan, dosis, indikasi dan cara pemberian Obat.	A. Dokumen mutu 1. Informasi Produk dan Label yang telah mencantumkan perubahan yang diajukan (jika perlu). 2. Justifikasi penghilangan pelarut, termasuk pernyataan yang menunjukan cara alternatif untuk mendapatkan pelarut.

	0	411	
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
15.	Perubahan metode analisis Obat.	Tidak termasuk Produk Biologi. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) 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 analisis Obat lama dan baru.
16.	Perubahan sistem kemasan Obat.	1. Tidak termasuk Produk Biologi dan sediaan steril. 2. Untuk setiap perubahan jenis kemasan yang bersentuhan langsung dengan Obat. 3. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Laporan studi kompatibilitas, leak test untuk menunjukkan kesesuaian penggunaan sistem kemasan yang diajukan. 3. Spesifikasi pelulusan dan shelf life Obat. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat belum lengkap.
17.	Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer (untuk sediaan nonsteril).	1. Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan primer. 2. Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, keamanan, atau stabilitas Obat. 3. Untuk perubahan "head space" atau perubahan "surface/volume ratio": Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Informasi Produk dan Label 1. Label kemasan primer, termasuk mock up. B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap.
18.	Perubahan besar volume sediaan nonparenteral multi dosis.	Klim Informasi Produk tidak berubah. Obat dengan kemasan baru konsisten dengan posologi dan lamanya pengobatan. Spesifikasi Obat tidak berubah. Spesifikasi bahan kemasan tidak berubah. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk. 2. Label pada kemasan primer dan sekunder. B. Dokumen mutu 1. Justifikasi yang menyatakan bahwa besar volume sediaan yang diajukan konsisten dengan regimen dosis yang telah disetujui. 2. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika data stabilitas Obat belum lengkap.
19.	Penambahan tempat pengujian stabilitas.	Spesifikasi shelf life 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.

_	-243-			
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN	
20.	Perubahan kondisi penyimpanan Obat, termasuk produk yang direkonstitusi.	1. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) 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.	
21.	Perpanjangan batas kedaluwarsa Obat: Kemasan belum dibuka.	Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui, dan memenuhi syarat spesifikasi. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau karena masalah stabilitas. Batas kedaluwarsa tidak boleh lebih dari lima tahun.	A. Informasi Produk dan Label 1. Informasi Produk (jika perlu). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat sesuai batas kedaluwarsa yang diajukan.	
22.	Perpanjangan batas kedaluwarsa Obat; Setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi.	Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. 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.	

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
A. F	l Perubahan terkait Inform	asi Produk dan/atau Label	
1.	Perubahan atau penambahan logo (termasuk logo perusahaan).	Klim Informasi Produk tidak berubah. Spesifikasi kemasan tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
2.	Penambahan klim efek samping dan/atau kontraindikasi pada Informasi Produk.		A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
			B. Dokumen klinik 1. Justifikasi dan/atau dokumen penunjang lainnya sesuai perubahan yang diajukan. 2. Laporan keamanan pasca pemasaran/PSUR (jika perlu). 3. Referensi lain.
3.	Pengurangan tempat produksi (termasuk Zat Aktif, produk antara atau Obat, lokasi pengemasan, tempat pelulusan bets).	1. Masih terdapat tempat produksi dengan fungsi/peruntukan yang sama (termasuk Zat Aktif, produk antara atau Obat, lokasi pengemasan, tempat pelulusan bets) yang telah disetujui. 2. Pengurangan tempat produksi bukan karena faktor kritis terkait proses produksi.	A. Informasi Produk dan Label 1. Sertifikat Izin Edar Obat (asli) atau surat persetujuan Registrasi Variasi sesuai perubahan terkait.
4.	Perubahan nama Zat Aktif.	Zat Aktif tidak berubah. Nama baru Zat Aktif harus sesuai dengan International Nonproprietary Names Modified (INNM).	A. Dokumen administratif, Informasi Produk dan Label 1. Bukti perubahan nama Zat Aktif. 2. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar (termasuk Informasi Produk).
5.	Perubahan pada bagian dari kemasan primer yang tidak kontak dengan Obat (seperti warna flip-off caps, warna ring pada ampul, perubahan pada pelindung jarum (digunakan plastik yang berbeda).	Bukan merupakan bagian penting dari bahan kemasan yang mempengaruhi distribusi, penggunaan, keamanan, atau stabilitas Obat. Spesifikasi bahan kemasan primer yang kontak dengan Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan.
6.	Penghilangan bahasa asing dari Label Obat.	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.	Tidak ada perubahan spesifikasi bahan kemasan kecuali bentuk dan/atau dimensi. 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.	Klim Informasi Produk dan klim Label tidak berubah. Hanya berlaku untuk	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan

		-241-	
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		perubahan letak teks dan gambar, warna, dan garis. 3. Tidak termasuk perubahan gambar. 4. Tidak mengandung kalimat/informasi yang bersifat promotif.	siap edar (termasuk Informasi Produk).
9.	Perubahan alamat (redaksional) Pendaftar/Industri Farmasi/pemberi lisensi.	Lokasi Pendaftar/Industri Farmasi/pemberi lisensi tidak berubah. 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.	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.	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).
3. Pe	rubahan terkait mutu Z	at Aktif	
1.	Perubahan dan/atau penambahan produsen Zat Aktif. Penambahan uji	1. Tidak termasuk Obat Baru, Produk Biologi dan Obat yang memerlukan uji bioekivalensi. 2. Produsen Zat Aktif sudah tercantum pada database AeRO/Web Registrasi Badan Pengawas Obat dan Makanan. 3. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. 4. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. 5. Shelf life Obat untuk produsen Zat Aktif baru paling lama 24 bulan, dikecualikan jika didukung oleh data yang memenuhi syarat.	A. Dokumen mutu 1. Sertifikat CPOB produsen yang masih berlaku. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif. 3. Perbandingan data analisis bets Zat Aktif dari produsen Zat Aktif lama dan baru (khusus Produk Biologi bets analisis dari minimal tiga bets berurutan skala pilot/produksi). 4. Perbandingan data analisis bets Obat dari dua bets Obat (skala pilot/produksi) dari produsen Zat Aktif baru dan lama (khusus Produk Biologi bets analisis dari minimal tiga bets berurutan skala pilot/produksi). 5. Laporan hasil uji stabilitas yang telah dilakukan dan komitmen untuk melanjutkan uji stabilitas sampai shelf life yang diajukan.
2.	Penambahan uji pada spesifikasi pelulusan Zat Aktif.	Perubahan tidak disebabkan kejadian tak diinginkan selama produksi (contohnya, cemaran baru yang tidak memenuhi syarat atau perubahan pada jumlah batas cemaran). Penambahan parameter tidak ditujukan untuk menguji cemaran baru.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif. 2. Metode analisis Zat Aktif. 3. Laporan validasi metode analisis.
3.	Perubahan produsen starting material/reagent/ intermediate yang	Zat Aktif tidak termasuk Produk Biologi/zat imunologi atau steril. Untuk spesifikasi starting	A. Dokumen mutu 1. Jika bersumber dari hewan disertai dengan informasi sumber hewan dan surat keterangan bebas BSE/TSE.

		-248-	
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
	digunakan dalam proses pembuatan Zat Aktif atau perubahan produsen Zat Aktif (termasuk tempat uji kontrol mutu).	material/reagent/intermedia te (termasuk dalam kontrol proses, metode analisis semua bahan) sama dengan yang telah disetujui. 3. Untuk metode penyiapan dan rute sintesis produk intermediate dan Zat Aktif (termasuk ukuran bets) sama dengan yang telah disetujui. 4. Spesifikasi ukuran partikel Zat Aktif dan metode analisis tetap sama.	Perbandingan data analisis bets Zat Aktif dari produsen lama dan baru (minimal dua bets skala pilot/produksi).
4.	Perubahan nama dan/atau alamat produsen Zat Aktif.	Lokasi produsen Zat Aktif tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Dokumen penunjang perubahan nama dan/atau alamat produsen Zat Aktif.
5.	Update Ph. Eur. Certificate of Suitability (CEP).	Tidak termasuk Produk Biologi. Spesifikasi Obat (pelulusan dan shelf life) tidak berubah. Spesifikasi untuk impurity tidak berubah. Proses pembuatan Zat Aktif tidak menggunakan bahan yang bersumber manusia/ hewan dimana memerlukan data keamanan viral.	A. Dokumen mutu 1. Certificate of Suitability (Ph. Eur) yang baru.
6.	Penyempitan batas spesifikasi untuk bahan baku/produk antara.	Perubahan spesifikasi bahan baku/produk antara dalam batas yang disetujui. Tidak terdapat perubahan spesifikasi Zat Aktif diluar batas yang disetujui. Tidak terdapat perubahan pada profil cemaran Zat Aktif diluar batas yang disetujui.	A. Dokumen mutu 1. Informasi mutu dan pengujian material/produk antara yang diajukan. 2. Ringkasan prosedur analisis, jika digunakan prosedur analisis baru.
7.	Perubahan pencantuman edisi Farmakope untuk Zat Aktif.	Metode pengujian Zat Aktif tidak berubah. Spesifikasi Zat Aktif dan Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Referensi Farmakope terkait.
8.	Pengetatan batas spesifikasi Zat Aktif.	Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku. Prosedur pengujian tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Zat Aktif yang baru. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif dengan spesifikasi yang baru.
9.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif untuk memenuhi persyaratan Farmakope terbaru.	Spesifikasi Obat (pelulusan dan shelf life) tidak berubah. Spesifikasi impurity dan Zat Aktif tidak berubah (profil ukuran partikel, bentuk polimorfisme). Validasi tambahan dari metode Farmakope yang baru atau yang berubah tidak diperlukan.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif. 3. Hasil analisis bets dari dua bets skala produksi Zat Aktif untuk semua pengujian pada spesifikasi baru. 4. Referensi Farmakope terkait.
10.	Perubahan spesifikasi Zat Aktif non-Farmakope untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	Telah melakukan verifikasi metode pengujian. Spesifikasi impurity dan Zat Aktif tidak berubah (profil ukuran partikel, bentuk polimorfisme).	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

	1		The test of the second
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		3. Tidak ada perubahan signifikan pada komposisi kualitatif dan kuantitatif kecuali pengetatan spesifikasi. 4. Validasi tambahan dari metode Farmakope yang baru atau yang berubah tidak diperlukan.	semua pengujian pada spesifikasi baru. 4. Hasil analisis bets dari dua bets Obat skala produksi dengan Zat Aktif yang telah memenuhi spesifikasi terkini dan yang diajukar (jika perlu). 5. Data profil disolusi Obat minimal satu bets skala pilot (jika perlu). 6. Referensi Farmakope terkait.
11.	Penambahan parameter pengujian dan batas spesifikasi pada kontrol proses dalam proses pembuatan Zat Aktif.	Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. Telah dilakukan validasi metode pengujian.	A. Dokumen mutu 1. Prosedur pembuatan. 2. Sandingan uji in-process selama pembuatan Zat Aktif yang baru dan lama. 3. Rincian metode analisis dan data validasi metode analisis baru. 4. Data analisis bets menggunakan dua bets Zat Aktif (tiga bets Zat Akti untuk Produk Biologi) untuk semua uji dalam spesifikasi yang baru.
12,	Perubahan minor pada prosedur analisis Zat Aktif.	1. Metode analisis tidak berubah (misalnya perubahan pada panjang kolom atau temperatur, tetapi metode dan jenis kolom tetap sama). 2. Studi revalidasi sudah dilakukan sesuai protokol. 3. Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya. 4. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. 5. Tidak berlaku untuk penambahan prosedur pengujian.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Zat Aktif. 2. Sertifikat analisis Zat Aktif. 3. Perbandingan hasil validasi atau perbandingan hasil analisis yang menunjukkan bahwa prosedur pengujian yang baru dan prosedur sebelumnya sama/ekivalen.
13.	Perubahan metode analisis penetapan kadar Zat Aktif sesuai dengan monografi Farmakope.	Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Metode analisis Zat Aktif. 2. Verifikasi prosedur analisis Zat Aktif 3. Sertifikat analisis Zat Aktif. 4. Baku pembanding.
14.	Perubahan kondisi penyimpanan Zat Aktif.	Hasil uji stabilitas masih memenuhi persyaratan spesifikasi yang disetujui sebelumnya. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Zat Aktif atau masalah stabilitas. Tidak ada perubahan periode uji ulang Zat Aktif.	A. Dokumen mutu 1. Laporan stabilitas Zat Aktif. 2. Spesifikasi Zat Aktif.
15.	Peningkatan/penuru nan ukuran bets (termasuk rentang ukuran bets) Zat Aktif atau zat antara (intermediates) yang digunakan pada proses pembuatan Zat Aktif hingga sepuluh kali.	1. Tidak termasuk Produk Biologi. 2. Perubahan tidak mempengaruhi spesifikasi Zat Aktif/intermediates; harus melaporkan setiap perubahan cara pembuatan dan/atau kontrol proses yang dilakukan terhadap perubahan yang terkait dengan ukuran bets misal	A. Dokumen mutu 1. Perbandingan analisis bets lama dan baru. 2. Surat berisi pernyataan bahwa: a. Perubahan tidak memberikan perubahan negatif pada reprodusibilitas proses; b. Perubahan yang dilakukan bukan akibat dari kejadian yang tidak diharapkan ketika produksi atau karena masalah stabilitas;

		-230-	
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
		penggunaan alat dengan besar berbeda. 3. Hasil validasi proses sesuai bets sebelumnya yang telah disetujui. 4. Perubahan tidak mempengaruhi reprodusibilitas dan/atau konsistensi Zat Aktif atau intermediates. 5. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas.	c. Spesifikasi Zat Aktif tidak berubah.
16.	Pembuatan WCB baru.	1. Cell bank baru diperoleh dari MCB/MSL yang sebelumnya telah disetujui. 2. Cell bank baru berada pada tingkat pasase yang sebelumnya telah disetujui. 3. Cell bank baru dikeluarkan berdasarkan protokol/proses yang sebelumnya telah disetujui.	A. Dokumen mutu 1. Kualifikasi cell bank atau seed lot berdasarkan prosedur yang sudah disetujui Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2. Informasi karakterisasi dan pengujian MCB/WCB dan sel yang dihasilkan pada bagian akhir produksi (end of production) atau pascaproduksi (postproduction passage).
17.	Perubahan seed lot: generasi baru WSL.	1. Seed lot baru diperoleh dari MSL yang sebelumnya telah disetujui. 2. Seed lot baru berada pada tingkat pelulusan yang sebelumnya telah disetujui. 3. Seed lot baru dikeluarkan berdasarkan protokol/proses yang sebelumnya telah disetujui atau seperti yang digambarkan pada lisensi asli.	A. Dokumen mutu 1. Komparabilitas Zat Aktif yang disetujui dan yang diajukan dalam hal karakterisasi fisikokimia, aktivitas biologi dan profil impurity. 2. Hasil uji kontrol kualitas sebagai data kuantitatif dalam format tabel untuk seed lot baru yang diajukan. 3. Komitmen untuk menyerahkan studi stabilitas Zat Aktif yang diproduksi menggunakan seed yang diajukan dan melaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan apabila terdapat hasil yang tidak memenuhi syarat.
18.	Pengurangan batas kedaluwarsa Zat Aktif.	Perubahan tidak disebabkan karena kejadian berulang yang terjadi selama proses pembuatan atau karena masalah stabilitas. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Zat Aktif tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Laporan stabilitas Zat Aktif.
19.	Penghilangan uji in- process dalam produksi Zat Aktif yang tidak signifikan.	Parameter yang dihilangkan bukan merupakan parameter yang kritis termasuk tetapi tidak terbatas pada kadar, cemaran, dan ukuran partikel. Perubahan bukan karena kejadian berulang selama produksi atau disebabkan masalah stabilitas. 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.

		-251-	
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN
C. Pe	l rubahan terkait mutu C	bat	
1.	Perubahan minor pada pembuatan Obat.	1. Tidak termasuk Produk Biologi dan sediaan steril. 2. Prinsip pembuatan secara keseluruhan tetap sama. 3. Proses baru menghasilkan produk yang sama dari aspek kualitas (sudah divalidasi), spesifikasi Obat, keamanan, dan khasiat. 4. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil impurity 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 bets skala pilot atau skala produksi. 8. Lokasi produksi tidak berubah. 9. Perubahan tidak menyebabkan dampak buruk terhadap mutu, efikasi, dan keamanan Obat. 10. Profil disolusi tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Prosedur pembuatan Obat. 2. Data analisis bets Obat. 3. Untuk bentuk sediaan padat, data profil disolusi terbanding dari satu bets produksi representatif dan data perbandingan dari tiga bets produks terakhir dari proses pembuatan Oba sebelumnya. 4. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 5. Justifikasi tidak melakukan uji BE.
2.	Pengetatan batas spesifikasi pelulusan Obat.	Perubahan masih dalam kisaran batas spesifikasi yang disetujui. 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. Perubahan masih dalam kisaran batas spesifikasi yang disetujui. 4. Prosedur pengujian tidak berubah, atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor. 5. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil impurity/ sifat fisikokimia atau disolusi.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat yang baru. 2. Sandingan spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat yang baru dan lama. 3. Data analisis bets Obat untuk seluruh pengujian pada spesifikasi baru (dua bets).
4,	Penambahan parameter pengujian pada kontrol proses dalam proses pembuatan Obat,	Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. Spesifikasi Obat tidak berubah. 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 Obauntuk semua uji dalam spesifikasi yang baru.
5.	Pengetatan batas spesifikasi in-process selama pembuatan	Perubahan bukan akibat dari penilaian sebelumnya. Tidak terdapat perubahan	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi <i>in-process</i> selama pembuatan Obat yang baru.

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN				
	Obat.	profil cemaran Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 3. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau masalah stabilitas. 4. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. 5. Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku. 6. Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan hanya bersifat minor.	Sandingan spesifikasi in-process selama pembuatan Obat yang baru dan lama.				
6.	Penghilangan uji in- process yang tidak signifikan.	Tidak terdapat perubahan pada profil cemaran Produk Jadi diluar batas yang disetujui. Perubahan bukan karena kejadian berulang selama produksi atau disebabkan masalah stabilitas. Uji tidak terkait hal kritis (seperti: kadar, volume, cemaran, karakteristik fisika kritis lain atau kemurnian mikrobial).	A. Dokumen mutu 1. Justifikasi/penilaian risiko menunjukkan bahwa hal tersebut tidak signifikan.				
7.	Perubahan tempat pengujian IPC.	1. Tidak terdapat perubahan spesifikasi Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 2. Tidak terdapat perubahan pada profil cemaran Produk Jadi diluar batas yang disetujui. 3. Perubahan yang terjadi tidak disebabkan kejadian berulang selama produksi atau disebabkan masalah stabilitas. 4. Prosedur analisis yang diajukan harus tetap atau memperketat presisi, akurasi, spesifisitas dan sensitivitas, jika dilakukan. 5. Tidak terdapat perubahan pada batas IPC diluar batas yang disetujui.	A. Dokumen administratif 1. Sertifikat CPOB. B. Dokumen mutu 1. Data analisis bets dari tiga bets Obat. 2. Laporan transfer metode analisis.				
8.	Penambahan parameter pengujian Obat.	Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat. Spesifikasi Obat selain parameter pengujian yang ditambahkan tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Prosedur analisis Obat. 3. Hasil analisis bets Obat (dua bets). 4. Laporan validasi prosedur analisis Obat (jika perlu).				
9.	Perubahan prosedur analisis Obat sesuai dengan monografi Farmakope.	Tidak termasuk Produk Biologi. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif dari profil impurity/fisikokimia. Metode analisis Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Obat. 2. Data analisis bets Obat dengan prosedur analisis lama dan yang saat ini diajukan. 3. Hasil validasi/verifikasi metode analisis.				
10.	Perubahan dan/atau penambahan produsen Zat Tambahan	Tidak termasuk Produk Biologi. Spesifikasi Eksipien tidak berubah. Spesifikasi (pelulusan dan	A. Dokumen mutu 1. Sertifikat analisis Eksipien				

		-253-	Ť ·				
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN				
		shelf life) Obat tidak berubah. 4. Bahan baku yang digunakan memenuhi kriteria pharmaceutical grade atau food grade.					
11.	Pengetatan batas spesifikasi Eksipien.	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 1. Spesifikasi Eksipien yang baru. 2. Sertifikat analisis Eksipien dengan spesifikasi yang baru. A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode analisis Eksipien. 2. Sertifikat analisis Eksipien.				
12,	Perubahan minor pada prosedur analisis Eksipien.	Metode analisis tidak berubah (misalnya, perubahan pada panjang kolom atau temperatur, tetapi metode dan jenis kolom tidak berbeda). Prosedur analisis bukan merupakan prosedur analisis secara biologi/imunologi/ imunokimia atau prosedur analisis dengan menggunakan pereaksi biologi.					
13.	Perubahan prosedur analisis Eksipien sesuai dengan monografi Farmakope atau yang relevan.	Spesifikasi Eksipien tidak berubah (misalnya, ukuran partikel, bentuk polimorfisme).	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.	Tidak termasuk Eksipien adjuvant untuk Produk Biologi. 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.	Studi revalidasi sudah dilakukan sesuai protokol. Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian Eksipien. 2. Revisi spesifikasi impurity (jika ada). 3. Hasil validasi terbanding yang menunjukkan bahwa prosedur pengujian baru dengan lama ekivalen.				
16.	Perubahan spesifikasi Eksipien untuk memenuhi persyaratan Farmakope.	Telah melakukan verifikasi metode pengujian terbaru dengan hasil memenuhi syarat spesifikasi. Spesifikasi (pelulusan dan shelf iife) 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.				

		-201				
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN			
			5. Referensi Farmakope terkait.			
17.	Perubahan sumber Eksipien atau reagen yang berisiko BSE/TSE.	Spesifikasi pelulusan Eksipien dan Obat serta spesifikasi shelf life tidak berubah. Tidak untuk Eksipien atau reagen yang digunakan dalam produksi Produk Biologi atau Obat yang mengandung Zat Aktif biologi.	A. Dokumen mutu 1. Pernyataan dari produsen Eksipien atau reagen bahwa zat tersebut bersumber nabati atau hewani atau sintetis. 2. Sertifikat bebas BSE/TSE. 3. Sertifikat analisis Eksipien.			
18.	Perubahan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul pada bentuk sediaan oral immediate release.	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.	A. Dokumen mutu 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 belum lengkap.			
19.	Peningkatan, penambahan, penghilangan atau penggantian zat warna dan/atau pengaroma.	1. Tidak ada perubahan spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat kecuali warna dan/atau aroma. 2. Tidak ada perubahan karakteristik fungsional dari Obat (misalnya, waktu hancur, profil disolusi). 3. Zat warna dan/atau pengaroma yang baru bukan termasuk yang dilarang untuk penggunaan farmasetik. 4. Zat warna dan/atau pengaroma baru tidak bersumber manusia/hewan dimana memerlukan keamanan viral. 5. Perubahan bukan karena masalah stabilitas atau produksi. 6. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal tiga bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 1. Pemerian dan Formula. 2. Formula bets. 3. Proses pembuatan dan kontrol proses. 4. Spesifikasi zat warna dan/atau pengaroma yang baru. 5. Prosedur pengujian zat warna dan/atau pengaroma yang baru. 6. Sertifikat analisis zat warna dan/atau pengaroma yang baru. 7. Spesifikasi Obat. 8. Hasil analisis Obat. 9. Perbandingan data analisis bets Obat dari dua bets Obat skala produksi dari Obat dengan Formula lama dan baru. 10. Sertifikat bebas BSE/TSE (jika perlu). 11. Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat belum lengkap.			
20.	Pengurangan atau penghilangan satu atau lebih komponen dari zat warna dan/atau zat pengaroma.	Tidak ada perubahan spesifikasi Obat kecuali warna dan/atau pengaroma. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets	A. Dokumen mutu 1. Pemerian dan Formula. 2. Formula bets. 3. Prosedur pembuatan Obat. 4. Spesifikasi Obat. 5. Data analisis bets Obat dari dua bet Obat skala produksi.			

No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN				
		skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	 Laporan stabilitas Obat dan komitmen stabilitas Obat jika laporan stabilitas Obat belum lengkap. 				
21,	Perubahan atau penambahan imprint, bossing atau tanda lain (kecuali garis bagi) pada tablet atau printing pada kapsul, termasuk penggantian atau penambahan tinta yang digunakan untuk Label produk.	1. Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) 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 (jika perlu). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Sertifikat analisis tinta/bahan printing. 3. Data analisis bets Obat dari dua bets Obat skala produksi. 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.				
22.	Perubahan warna cangkang kapsul.	1. Tidak ada perubahan spesifikasi cangkang kapsul kecuali warna. 2. Tidak ada perubahan spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat kecuali warna cangkang kapsul. 3. Tidak ada perubahan karakteristik fungsional dari cangkang kapsul (misalnya, waktu hancur, profil disolusi). 4. Perubahan bukan karena masalah stabilitas atau produksi. 5. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua 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 Eksipien Produk Biologi. 2. Tidak termasuk zat adjuvant. 3. Tidak berpengaruh terhadap spesifikasi Eksipien. 4. Tidak ada perubahan kualitatif dan kuantitatif pada profil impurity atau sifat fisikokimia. 5. Rute sintesis dan spesifikasi Eksipien identik dan tidak ada perubahan profil impurity 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 polimorfisme). 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.	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 contoh Informasi Produk				

		-250-					
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN				
			siap edar (jika perlu).				
26.	Pengetatan batas spesifikasi kemasan primer Obat.	Perubahan bukan akibat dari hasil penilaian sebelumnya. Perubahan masih dalam batas standar yang berlaku. Prosedur pengujian tidak berubah atau perubahan pada prosedur pengujian hanya bersifat minor.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi kemasan. 2. Sertifikat analisis kemasan.				
27.	Perubahan komposisi secara kualitatif dan/atau kuantitatif dari bahan kemasan primer Obat (untuk semua bentuk sediaan).	1. Tidak termasuk Produk Biologi dan produk steril. 2. Perubahan hanya pada jenis dan bahan kemasan yang sama. 3. Bahan kemasan yang diajukan sama/ekivalen dengan yang telah disetujui. 4. Uji stabilitas sudah dilakukan sesuai protokol dengan minimal dua bets skala pilot atau skala produksi dengan data minimal enam bulan memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi.	A. Dokumen mutu 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 spacer device untuk metered dose inhaler).	Alat takar yang diajukan harus mencakup dosis tepat yang dibutuhkan sesuai posologi yang telah disetujui dan ditunjang dengan data uji yang sesuai. Alat takar yang baru kompatibel dengan Obat. Perubahan tidak menyebabkan perubahan pada informasi Obat.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto alat takar, kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasan siap edar yang mencantumkan Label baru termasuk Informasi Produk (jika perlu). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian alat takar. 2. Data hasil kalibrasi alat takar.				
29.	Perubahan minor pada prosedur analisis kemasan primer Obat.	Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur analisis yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya. Metode pengujian tidak berubah (misalnya, perubahan panjang kolom atau temperatur tetapi tidak terdapat perubahan jenis kolom).	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan prosedur analisis bahan kemasan.				
30.	Perubahan prosedur pengujian bahan kemasan primer Obat, termasuk penggantian atau penambahan prosedur pengujian.	Hasil validasi metode menunjukkan bahwa prosedur pengujian yang baru sama/ekivalen dengan prosedur sebelumnya. Metode analisis yang baru tidak menggunakan teknik nonstandar yang baru atau teknik standar yang digunakan dengan metode yang baru.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan.				
31.	Perubahan atau penambahan produsen komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat, tidak termasuk	Spesifikasi bahan kemasan atau alat kesehatan tidak berubah.	A. Informasi Produk dan Label 1. Surat keterangan penggantian atau penambahan produsen. B. Dokumen mutu 1. Izin edar alat kesehatan. 2. Spesifikasi bahan kemasan.				

-	-257-										
No	JENIS PERUBAHAN	PERSYARATAN	DOKUMEN YANG HARUS DISERAHKAN								
	produsen spacer devices untuk metered dose inhaler.		3. Sertifikat analisis alat kesehatan. 4. Khusus Produk Biologi dilengkapi juga dengan perbandingan hasil uji (control) komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat antara produsen baru dengan produsen yang telah disetujui.								
32.	Pengurangan produsen komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat, tidak termasuk produsen spacer devices untuk metered dose inhaler.	Tidak ada penghilangan komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat.	A. Informasi Produk dan Label 1. Surat keterangan pengurangan produsen.								
33.	Penambahan parameter pengujian kemasan primer Obat.	Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan metode pengujian bahan kemasan. 2. Hasil pengujian kemasan primer memenuhi syarat.								
34.	Perubahan bahan kemasan sekunder.	1. Label tidak berubah.	A. Dokumen mutu 1. Spesifikasi dan prosedur analisis bahan kemasan sekunder.								
35.	Perubahan klim penyimpanan Obat (redaksional).	Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. Perubahan bukan karena pengaruh pada proses pembuatan Obat atau karena masalah stabilitas.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto kemasan primer dan sekunder dari semua sisi dan contoh kemasar siap edar (termasuk Informasi Produk).								
36.	Pengurangan batas kedaluwarsa Obat: kemasan belum dibuka.	Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui dan memenuhi syarat spesifikasi.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto dan contoh Informasi Produk siap edar (jika perlu). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat.								
37.	Pengurangan batas kedaluwarsa Obat: setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi.	Spesifikasi (pelulusan dan shelf life) Obat tidak berubah. Uji stabilitas telah dilakukan sesuai protokol yang disetujui dan memenuhi syarat spesifikasi.	A. Informasi Produk dan Label 1. Foto dan contoh Informasi Produk siap edar (jika perlu). B. Dokumen mutu 1. Spesifikasi Obat. 2. Laporan stabilitas Obat setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi.								

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

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

KELENGKAPAN DOKUMEN REGISTRASI ULANG

- 1. Surat pengantar.
- 2. Pernyataan Pendaftar.
- 3. Izin Edar dan semua surat Persetujuan Registrasi Variasi yang diterbitkan oleh Badan POM beserta lampirannya.
- 4. Formulir Registrasi.
- 5. Obat Produksi Dalam Negeri
 - a. Surat izin Industri Farmasi Pendaftar yang masih berlaku.
 - Sertifikat CPOB produsen Obat yang masih berlaku sesuai dengan bentuk sediaan yang diajukan.
 - c. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
 - d. Surat perjanjian kontrak (khusus Obat Kontrak) yang masih berlaku.
 - e. Surat Keterangan dari pemberi lisensi yang menyatakan bahwa masih ada kerja sama antara pemberi lisensi dan penerima lisensi (Khusus Obat Lisensi).
 - f. Dokumen mutu terkini sebagai berikut:
 - Sertifikat analisis Zat Aktif.
 - Catatan bets Obat produksi terakhir disertai dengan sertifikat analisis Obat (maksimal dua tahun terakhir).
 - Laporan hasil uji bioekivalensi (BE) atau uji disolusi terbanding (UDT) untuk Zat Aktif yang dipersyaratkan uji BE/UDT.
 - Klarifikasi sumber bahan baku tertentu yang berasal dari hewan atau tumbuhan.
 - Surat pernyataan bahwa dalam proses pembuatan menggunakan atau tidak menggunakan bahan tertentu yang berasal dari babi.
 - Pemenuhan komitmen dari Registrasi sebelumnya.
 - g. Dokumen Informasi Produk dan Label, dilengkapi dengan foto Obat beserta kemasan yang beredar (hard copy dan soft copy).

6. Obat Impor

- a. Surat izin Industri Farmasi Pendaftar.
- b. Sertifikat CPOB atau dokumen lain yang setara dari produsen Obat dan/atau tempat pelulusan bets yang masih berlaku sesuai dengan bentuk sediaan yang diajukan.
- c. Sertifikat CPOB produsen Zat Aktif.
- d. Bukti pemasukan paling lama dua tahun terakhir.
- e. Justifikasi impor.
- f. CPP atau dokumen lain yang setara dari negara produsen dan/atau negara dimana diterbitkan sertifikat pelulusan bets.
- g. Dokumen mutu terkini sebagai berikut:
 - Sertifikat analisis Zat Aktif dan Obat.
 - Laporan hasil uji bioekivalensi (BE) atau uji disolusi terbanding (UDT) untuk Zat Aktif yang dipersyaratkan uji BE/UDT.
 - Pemenuhan komitmen dari Registrasi sebelumnya.
- h. Dokumen Informasi Produk dan Label, dilengkapi dengan foto Obat beserta kemasan yang beredar (hard copy dan soft copy).
- Surat persetujuan tertulis terakhir dari industri farmasi atau pemilik produk di luar negeri dikecualikan untuk Pendaftar yang merupakan afiliasi dari perusahaan induk
- 7. Untuk Registrasi Ulang yang disertai dengan perubahan, kelengkapan dokumen mutu lainnya sesuai dengan jenis perubahan yang diajukan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

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

TATA CARA PENILAIAN KEMBALI

- 1. Kepala Badan memberitahukan secara tertulis kepada Pendaftar tentang Obat yang perlu dilakukan penilaian kembali.
- Pendaftar yang Obatnya dinilai kembali diberikan kesempatan untuk menyerahkan data dan informasi yang terkini dan autentik guna menunjang Izin Edar Obat yang dinilai kembali.
 - 3. Data sebagaimana dimaksud pada angka 2 harus diserahkan paling lambat enam bulan terhitung mulai tanggal pemberitahuan.
 - 4. Apabila melewati batas waktu yang telah ditentukan pada angka 3, data dan informasi yang diserahkan Pendaftar tidak akan dipertimbangkan dan Izin Edar akan dibatalkan.
 - 5. Terhadap data yang diserahkan Pendaftar, akan dilakukan penilaian kembali berdasarkan kriteria khasiat, keamanan, dan mutu yang telah ditetapkan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

PENNY K. LUKITO

Number of reviewers	New Drugs							New Generic (NG)	Generic (G)	Biologics		
	NCE	NI	NCO	ND	NR	NDOS	NS			NB	BF	В
CMC	2	-	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Clinical	2	2	2	2	2	2	2	2(BA/BE)	-	2	1	
Non-clinical	2	2*	1*	1*	1*	_	1*	(labelling,efficacy&safety	(labelling,efficacy&safety	2	1	1(labelling,efficacy&safety)

^{*} If applicable

NCE = New Chemical Entity, NI = New Indication, NCO = New Combination, ND = New Delivery system, NR = New Route of administration, NDOS = New Dosage form of Approved New Drug, NS = New Strength of Approved New Drug NB = New Biological drug BF = New Generic of Biological drug



PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 3 TAHUN 2013 TENTANG

PERUBAHAN ATAS PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011 TENTANG KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang

- : a. bahwa pengaturan registrasi obat sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat perlu disesuaikan dengan kondisi terkini terkait dengan registrasi obat generik;
 - b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a perlu menetapkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Perubahan Atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat;

Mengingat

- : 1. Ordonansi Obat Keras (Sterkwerkende Geneesmiddelen Ordonnantie, Staatsblad 1949:419);
 - 2. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3671);
 - 3. Undang-Undang Nomor 8 Tahun 1999 tentang Perlindungan Konsumen (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1999 Nomor 42, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3821);

-2-

- 4. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);
- 5. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
- 6. Keputusan Presiden Nomor 103 Tahun 2001 tentang Kedudukan, Tugas, Fungsi, Kewenangan, Susunan Organisasi, dan Tata Kerja Lembaga Pemerintah Non Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Nomor 3 Tahun 2013:
- 7. Keputusan Presiden Nomor 110 Tahun 2001 tentang Unit Organisasi dan Tugas Eselon I Lembaga Pemerintah Non Departemen sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Presiden Republik Indonesia Nomor 4 Tahun 2013;
- 8. 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;
- Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 02001/SK/KBPOM Tahun 2001 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana telah diubah dengan Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.21.4231 Tahun 2004;
- 10. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 634);
- 11. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.01.23.12.11.10217 Tahun 2011 tentang Obat Wajib Uji Ekivalensi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 120);

-3-

- 12. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.34.11.12.7542 Tahun 2012 tentang Pedoman Teknis Cara Distribusi Obat Yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 1268);
- 13. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 122);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan

: PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PERUBAHAN ATAS PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN NOMOR HK.03.1.23.10.11.08481 TAHUN 2011 TENTANG KRITERIA DAN TATA LAKSANA REGISTRASI OBAT.

Pasal I

Beberapa ketentuan dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat diubah sebagai berikut:

1. Setelah Pasal 21 ditambah Bagian Kesepuluh Pasal 21A yang berbunyi sebagai berikut:

Bagian Kesepuluh

Registrasi Obat dengan Nama Generik

Pasal 21A

(1) Obat yang diregistrasi dengan nama generik harus mempunyai spesifikasi dan mutu yang sama dengan obat dengan nama dagang atau sebaliknya yang dibuat oleh industri farmasi yang sama.

-4-

- (2) Spesifikasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. ukuran;
 - b. bentuk;
 - c. warna;
 - d. aroma; dan
 - e. rasa.
- 2. Diantara Pasal 24 dan Pasal 25 disisipkan 1 (satu) pasal, yakni Pasal 24A yang berbunyi sebagai berikut:

Pasal 24A

- (1) Untuk menjamin kestabilan obat dalam bentuk sediaan oral padat, registrasi obat dengan kemasan botol berisi paling banyak 100 (seratus) sediaan.
- (2) Registrasi obat dengan kemasan botol sebagaimana dimaksud pada ayat (1) hanya dapat dilakukan untuk obat dengan zat aktif yang stabil.
- (3) Jika industri farmasi melakukan registrasi obat yang memiliki lebih dari 1 (satu) kekuatan zat aktif, maka harus memiliki perbedaan paling sedikit salah satu spesifikasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 21A ayat (2).
- (4) Khusus registrasi obat dengan nama generik, dokumen penandaan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 24 ayat (3) harus mencantumkan:
 - a. harga eceran tertinggi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan; dan
 - b. logo generik yang berwarna hijau sebagai contoh berikut:



- (5) Logo generik sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dicantumkan secara proporsional sesuai dengan ukuran kemasan.
- (6) Jika industri farmasi melakukan registrasi obat dengan nama generik lebih dari 1 (satu) kekuatan zat aktif, maka pada kemasan harus mencantumkan kekuatan zat aktif setelah bentuk sediaan dengan ukuran huruf sesuai ukuran huruf nama generik.

-5-

3. Mengubah ketentuan Pasal 46 ayat (1) dan antara ayat (2) dan ayat (3) disisipkan 1 (satu) ayat yakni ayat (2a) sehingga berbunyi sebagai berikut:

Pasal 46

- (1) Persetujuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 45 ayat (3) diberitahukan kepada Pendaftar secara tertulis berupa:
 - a. pemberitahuan persetujuan (approvable letter);
 - b. persetujuan Izin Edar;
 - c. persetujuan impor dalam bentuk ruahan;
 - d. persetujuan impor Khusus Ekspor;
 - e. persetujuan Khusus Ekspor.
- (2) Persetujuan Registrasi Variasi berupa persetujuan Izin Edar atau surat persetujuan perubahan yang merupakan adendum dari persetujuan Izin Edar yang telah diterbitkan.
- (2a) Pemberitahuan persetujuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a merupakan surat pemberitahuan persetujuan untuk melakukan persiapan pembuatan obat dengan skala komersial atau persiapan pelaksanaan importasi obat sebelum diterbitkan persetujuan Izin Edar.
- (3) Persetujuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b menggunakan format sesuai Lampiran XVII yang merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- 4. Diantara Pasal 46 dan Pasal 47 disisipkan 1 (satu) pasal, yakni Pasal 46A yang berbunyi sebagai berikut:

Pasal 46A

- (1) Pemberitahuan persetujuan (*approvable letter*) sebagaimana dimaksud dalam Pasal 46 ayat (1) huruf a bukan sebagai pengganti Persetujuan Izin Edar.
- (2) Pemberitahuan persetujuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 46 ayat (1) huruf a berlaku 2 (dua) tahun sejak tanggal surat diterbitkan.
- (3) Persetujuan Izin Edar sebagaimana dimaksud dalam Pasal 46 ayat (1) huruf b diterbitkan apabila hasil pembuatan obat skala komersial memenuhi persyaratan atau telah menyerahkan bukti importasi obat.



-6-Pasal II

Peraturan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta pada tanggal 26 Maret 2013 KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

LUCKY S. SLAMET

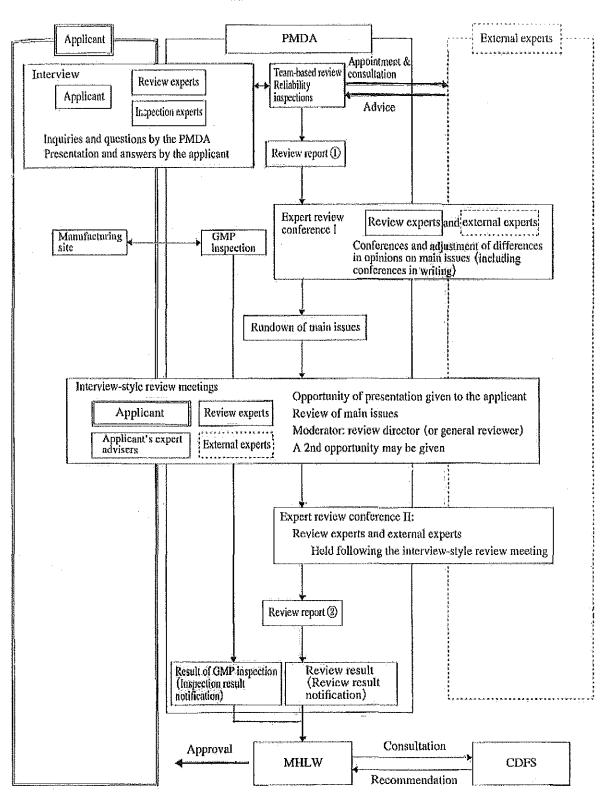
Diundangkan di Jakarta pada tanggal 4 April 2013 MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

AMIR SYAMSUDIN

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2013 NOMOR 540

Application Review Process



(Source: Jiho. Drug Approval Licensing Procedures in Japan 2010. Tokyo. Jiho, Inc, 2011; P. 489.)

Annex 8 Philippines

RESPONSIBLE	PROCESS	NOTES	INTERFACE
Food And Drug Action Center (FDAC)	RECEIVING	Manual submission (FDA Circular No. 2014-003)	
Central Receiving and Releasing (CDRR-CRR) Unit	DECKING		CDRR Evaluator
Evaluator	EVALUATION	Evaluation will be based on the pertinent guidelines and checklist of requirements per drug classification. Pre-evaluation of the submitted dossier as per Annex 7 Branded products are subject to brand name clearance. For products requiring evaluation of safety and efficacy, refer to Annex 4.	
Evaluator	YES VES NO WITH MAJOR DEFICIENCY?	A drug registration number will be assigned to an approved product based on its classification. Applications for disapproval will be referred to other Centers/Offices under FDA, as applicable.	
Division Chief/Center Director	ISSUANCE OF CPR/CLIDP ISSUANCE OF LOD	Letter for Post-Approval Commitment and/or attachments may be issued together with the issued CPR/CLIDP, or LOD, as applicable.	CDRR-CRR
CDRR-CRR	RELEASING		Information and Communication Technology Management Division (ICTMD)

CHAPTER B REGISTRATION PROCESS

A company seeking to market a therapeutic product in Singapore must obtain marketing approval from HSA through making an application for product registration. The registration process involves a series of steps, as shown in Figure 1.

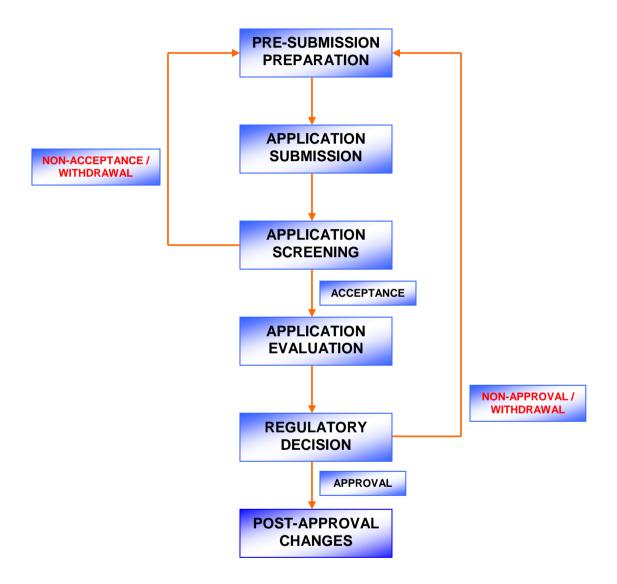


Figure 1 Registration Process for a Therapeutic Product



THE GOVERNMENT OF VIETNAM

THE SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM Independence - Freedom - Happiness

No: 54/2017/NĐ-CP Hanoi, 08 May 2017

DECREE

Detailing a number of articles and measures for implementation of Law on Pharmaceutical

Pursuant to the Law on Organization of the Government dated 19 June 2015;

Pursuant to the Law on Pharmacy dated 06 April 2016;

Pursuant to the request of the Minister of Health;

The Government issued the Decree detailing some articles and measures for implementation of the Law on Pharmaceutical.

Chapter I GENERAL PROVISIONS

Article 1. Scope of regulation and subjects of application

- 1. This Decree provides for Certificate of pharmacy practice; pharmaceutical business operations; drug exportation, drug importation; marketing registration of medicinal materials, excipients, capsule shells; the assessment of drug manufacturing establishments located in foreign countries; powers, format, formalities pertaining to the recall of drug raw materials; handling measures for recalled drug raw materials; dossiers, procedures, formalities and competence in the issuance of confirmation for drug information, drug advertisement and drug price regulatory measures.
- 2. This Decree shall apply to national and foreign agencies, organizations, individuals engaging in pharmaceutical related operations in Vietnam.

Article 2. Definition of terms

In this Decree the below terms shall be construed as follows:

- 1. Drug information is the collection, provision of drug-related information covering indications, contraindications, dosage, administration routes, adverse drug reactions, and other information pertaining to drug quality, safety and efficacy, disseminated by establishments responsible for drug information with the aim of meeting the information requirements of pharmaceutical regulatory authorities, organizations, individuals practicing medicine, pharmacy or users of drugs.
- 2. Drug introduction workshops are introductory sessions on drugs or drug related scientific symposia intended for healthcare practitioners.
- 3. Semi-finished drug is a product that has undergone one, several or the all operations in the processing, manufacturing process except the final packaging operation.
- 4. Drug's import price is the customs value of an imported drug as stated in the customs value declaration form at Vietnam port of entry after customs clearance.
- 5. Total cost price of a domestically produced drug is the total of the direct cost of raw materials, consumables, tooling, equipment, energy plus (+) direct labour cost plus (+) direct cost of machine depreciation plus (+) production overhead cost plus (+) financing cost (if any) plus (+) selling cost plus (+) management cost minus (-) cost allocated to by-products (if any).
- 6. Drug's wholesale price is the selling price at which a drug is sold by pharmaceutical businesses to one another or its selling price chargeable by a business establishment to medical service establishments.
- 7. Drug's intended wholesale price is the price declared by the drug's importer, manufacturer or contract giver (in the case of contract manufacturing drugs) to the competent state authority.
- 8. Drug's retail price is the price at which a drug is sold directly to buyers at retail establishments.
- 9. Retail mark-up is the monetary differential between the prices at which a retail establishment sells and buys a drug.
- 10. Retail mark-up level is the percentage (%) ratio between the retail mark up and purchase price of a drug a incurred by the retail establishment.



Chapter II CERTIFICATE OF PHARMACY PRACTICE Section I

DOSSIERS, FORMALITIES FOR THE ISSUANCE, REISSUANCE, CONTENT-MODIFICATION AND WITHDRAWAL OF CERTIFICATE OF PHARMACY PRACTICE

Article 3. Details regarding application dossiers for the issuance of Certificate of pharmacy practice

- 1. Dossiers applying for Certificate of pharmacy practice issuance shall be prepared in accordance with the provisions of Article 24 of Pharmaceutical law and shall cover the following:
- a) Application for Certificate of pharmacy practice, using Form no. 2 in Appendix I of this Decree, 02 4cmx6cm portrait photographs of the applicant taken in front of a white background, not older than 6 months to the date of dossier submission;
- b) Authenticated duplicate copy of professional diploma. Diplomas granted by foreign training institutions must be accompanied by an authenticated duplicate copy of the equivalency certificate issued by the competent authority as required in clause 2 Article 18 of this Decree;
- c) Original or authenticated copy of Medical certificate issued by a medical service establishment in accordance with the Law on medical examination and treatment;
- d) Original or authenticated copy of Certification of length of practice experience conforming to Form no. 3 Appendix I of this Decree. Where the applicant practiced at several establishments, the practice experience length shall be the cumulative total of all practice periods at all such establishments but a separate Certification for each of such establishments must be provided.
- d) When an application for Certificate of pharmacy practice is made for several different operating areas requiring different lengths of practice experience, at different host establishments, the dossier must contain Certifications confirming the length of practice experience and competency areas from one or several establishments meeting the requirements of each of the respective operating areas, job positions applied for. Where the various operating areas applied for require the same length of practice experience and host establishment only one such Certification of practice experience length shall suffice.
- e) Original or authenticated copy of Certification of exam results issued by the exam administering establishment referred to in point c clause 1 Article 28 of this Decree must be submitted for exambased Certificate of pharmacy practice;
- g) Foreign nationals, Vietnamese nationals permanently residing abroad applying for Certificate of pharmacy practice through dossier examination route shall submit documentation demonstrating the attainment of language proficiency as stipulated under clause 2 Article 14 of Pharmaceutical law.
- 2. Documents that are issued by the foreign competent authorities must be consular legalized in accordance with the regulations on consular legalization. These documents must be accompanied by a Vietnamese translated version, notarized in accordance with applicable regulations.
- 3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 4. Details regarding dossiers applying for reissuance of Certificate of pharmacy practice

- 1. Application dossiers for reissuance of Certificate of pharmacy practice shall be prepared in accordance with the provisions of Article 25 of Pharmaceutical law and shall cover the following:
- a) Application for reissuance of Certificate of pharmacy in conformance with Form no. 4 in Appendix I of this Decree, enclosed with 02 4cmx6cm portrait photographs of the applicant taken in front of a white background, not older than 6 months to the date of dossier submission;
- b) Duplicate copy of the previously issued Certificate of pharmacy practice, in the case such Certificate was lost.
- 2. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 5. Details regarding dossiers applying for content modification of Certificate of pharmacy practice



- 1. Dossiers requesting content modification of certificate of pharmacy practice shall be prepared in accordance with the provisions of Article 26 of Pharmaceutical law and shall cover the following:
- a) Application for content-modification of Certificate of pharmacy practice in conformance with Form no. 5 in Appendix I of this Decree, 02 4cmx6cm portrait photographs of the applicant taken in front of a white background, not older than 6 months to the date of dossier submission;
- b) With respect to changes in personal information of the pharmacy practitioner, one of the following documents substantiating the changes under review shall be required: identification card, passport, residence registration booklet, citizenship card or certification papers pertinent to the changes under review issued by the competent authority according to applicable legislation.
- c) With respect to changes in scope of professional practice, the following documents substantiating the changes under review shall be required: corresponding professional diploma and certification of length of practice experience at suitable pharmaceutical establishments.
- 2. The documents stipulated in point b, point c of this clause must be submitted in original or authenticated duplicate copy.
- 3. Documents that are issued by the foreign competent authorities must be consular legalized in accordance with the regulations on consular legalization. These documents must be accompanied by a Vietnamese translated version, notarized in accordance with applicable regulations.
- 4. The dossiers as required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 6. Details regarding the issuance, re-issuance, content-modification, of Certificate of pharmacy practice

- 1. Applicants shall submit application dossiers for the issuance, reissuance, modification of Certificate of pharmacy practice in person or by post to:
- a) Ministry of Health in the case of issuance, reissuance, modification of certificate of pharmacy practice through licensure exam route;
- b) Health Department of provinces, centrally affiliated cities in the case of issuance, reissuance, modification of Certificate of pharmacy practice through dossier examination.
- 2. Upon receipt of an application dossier, the dossier receiving authority shall issue the applicant a Dossier receipt using Form no. 6 in Appendix I of this Decree.
- 3. Where there is no request for follow up supplementation, revision, the dossier receiving authority shall be responsible to:
- a) Issue Certificate of pharmacy practice within 20 days from the date recorded in the Dossier; If the application is refused, there shall be written response issued with refusal reasons clearly stated;
- b) Issue a certificate of pharmacy practice within 05 days from the date recorded on the Dossier receipt with respect to cases of Certificate being withdrawn under the provisions of clause 3 Article 28 of Pharmaceutical law. If the application is refused there shall be a written response with refusal reasons clearly stated;
- c) Reissue, modify the content of, certificate of pharmacy practice within 10 days, from the date recorded on the Dossier receipt. If the application is refused, there shall be a written response with refusal reasons clearly stated.;
- 4. If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, the dossier receiving authority shall issue to the applicant a written notice to the effect within the time limits of:
- a) 10 working days, from the date recorded on the Dossier receipt in the case of application for certificate issuance;
- b) 05 working days from the date recorded on the Dossier receipt in the case of application for certificate issuance, modification.
- 5. Upon receipt of the follow up submission the dossier receiving authority shall issue to the applicant a Receipt of follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree
- a) If the follow up submission does not correctly address the requirements the certificate issuing authority shall notify the concerned applicant for the latter to complete the dossier according to the provision of clause 4 of this Article.
- b) If there is no further follow up request the dossier receiving authority shall proceed according to the provision of clause 3 of this Article.



- 6. The applicant must respond to the follow up request within 60 days from notification date. Past this timeline or 12 months from the date of initial dossier submission if the applicant fails to respond or the dossier still fails to meet the eligibility requirements the application dossier shall become void.
- 7. Within 05 working days from the date of Certificate issuance, reissuance, modification, the dossier receiving authority shall update the following information on its web portal
- a) Name and address of Certificate holder;
- b) Certificate number;
- c) Professional practice areas;
- 8. Certificate of pharmacy practice shall be made in 02 copies, one of which to be issued to the applicant; one for retention at the Certificate issuing authority office.
- 9. Applicants for certificate reissuance or modification shall surrender the previously issued Certificate upon being issued with a new one.

In the case of Certificate loss, the applicant must submit an Application for reissuance using Form no, 04 Appendix I of this Decree.

- 10. Form template for Certificate of pharmacy practice:
- a) Form no. 6 Appendix I of this Decree shall be applicable for Certificate of pharmacy practice issued through dossier examination route;
- b) Form no. 7 Appendix I of this Decree shall be applicable for Certificate of pharmacy practice issued through licensure exam route.
- 11. The Minister of Health shall provide for the organization and operation of Advisory council for issuance of certificate of pharmacy practice.
- 12. Applicants for Certificate to be reissued under the provision of clause 8 Article 24 of Pharmaceutical law shall be exempt of fee paying.

Article 7. Formalities for withdrawal of Certificate of pharmacy practice

1. Withdrawal of certificate of pharmacy practice of cases stipulated under clause 1,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 and 11 Article 28 of Pharmaceutical law:

Within 05 working days from receipt of the conclusions of audits, inspections of which a recommendation is made for the withdrawal of a Certificate or the discovery of cases stipulated under clause 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 and 11 Article 28 of Pharmaceutical law, the Certificate issuing authority shall withdraw the concerned Certificate under its jurisdiction; otherwise it shall respond in writing to the recommending authority and state the reasons of non withdrawal

2. Withdrawal of certificate of pharmacy practice of cases stipulated under clause 2, clause 3 Article 28 of Pharmaceutical law:

Within 05 working days from the point an error on a certificate of pharmacy practice is discovered or the point of a withdrawal request or a request regarding an error being found from the certificate holder, the certificate issuing authority shall withdraw the concerned Certificate under its jurisdiction; otherwise it shall respond in writing to the concerned organization or individual and state the reasons of non withdrawal.

- 3. Responsibilities of the Certificate issuing, withdrawing authority:
- a) Issue Certificate withdrawal decision;
- b) Publish the withdrawal decision on its web portal, and send the decision to Ministry of Health and Health Departments nationwide;
- c) Update its website with information pertinent to the Certificate withdrawal.
- d) Within 05 (five) working days from the date of receipt of Certificate withdrawal decision from the Certificate issuing authority, Ministry of Health and Health Departments nationwide shall be responsible to publish such decision on their web portal.

Section 2

TRAINING, REFRESHER TRAINING ON PHARMACY PROFESSIONAL KNOWLEDGE

Article 8. Syllabus, curriculum, format, method, duration of training, refresher training on pharmacy professional knowledge



Establishments offering training, refresher training on pharmacy professional knowledge shall develop a training curriculum covering the following key contents:

- 1. Training contents:
 - a) Professional knowledge;
 - b) Pharmaceutical legislation and management knowledge;
 - c) Skills and techniques in pharmacy practice;
- 2. Formats, methods for practical skill teaching-learning, outcome assessment of practical skill participants suitable for each respective module, target participant, training level.
- 3. Duration of training, refresher training on pharmacy professional knowledge:
- a) Professional knowledge: a minimum of 6 hours for university level participants; a minimum of 4 hours for college, technical college, elementary levels and holders of other diplomas, certificates, certifications;
- b) Pharmaceutical legislation and management: a minimum of 6 hours;
- c) Skills and techniques in pharmacy practice: a minimum of 6 hours;

Article 9. Requirements of establishments offering training, refresher training on pharmacy professional knowledge for practitioners

- 1. Establishments offering training, refresher training on pharmacy professional knowledge must satisfy the following requirements:
- a) Belonging to one of the following categories of organizations: institutional educational/vocational training establishments offering medicine, pharmacy programs; educational institutions offering field-of-study codes in health science discipline; research institutions having mandate to provide medicine pharmacy training; establishments providing training for healthcare human resources; pharmaceutical trade associations;
- b) Having in place curricula for pharmacy training, refresher training in accordance with the provisions of Article 8 of this Decree.
- c) Having physical facilities and equipment to support the training programs' requirements.
- d) Staffed with facilitators, lecturers for the delivery of training, refresher training courses (hereafter referred to as facilitators) satisfying the following requirements:
- Facilitators of pharmaceutical knowledge modules must possess one of the qualifications set out under Article 17 and 18 of this Decree at a level of attainment not lower that held by class participants' and at least 02 years of experience in the subject they are to facilitate.
- Facilitators of pharmaceutical legislation and management must have at least 02 years of practice experience at a pharmaceutical regulatory, inspection agency or in the teaching of pharmaceutical management at an intermediate or higher level training establishment;
- Facilitators of practical skills, techniques must have at least 03 years of suitable experience in the practical areas they facilitate.
- 2. Establishments offering training, refresher training of pharmaceutical professional knowledge- that do not directly deliver the training, refresher modules on technical skills must have contractual arrangements with a suitable good practice compliant establishment for the delivery of such training, refresher training.

Article 10. Application dossier for designation, modification of designation of establishments offering training, refresher training of pharmaceutical professional knowledge

- 1. An application dossier for the designation of establishments offering training, refresher training of pharmaceutical professional knowledge shall comprise:
- a) Application for designation conforming to Form no. 08 in Appendix I of this Decree.
- b) Training curriculum covering the contents specified under Article 8 of this Decree. The curriculum document must be stamped with a suspending seal on the cover page and one impression of the seal across the margins of all pages if containing more than one page;
- c) Tabular list of physical facilities to demonstrate the establishment' capability to provide the training, refresher training it register in the application for designation form stipulated under clause 1 of this Article. The tabular list must be stamped with a suspending seal on the cover page and one impression of the seal across the margins of all pages if containing more than one page;



- d) List of facilitators of pharmaceutical training, refresher training of the establishment conforming to Form no. 09 in Appendix I of this Decree, accompanied by the scientist resume and professional qualification of each individual facilitator.
- d) Authenticated duplicate copy of the contract the establishment enters to with the establishment with which it is to jointly deliver practical skills, techniques with regard to the cases referred to under clause 2 Article 9 of this Decree.
- 2. Application dossier for designation modification in the cases of changes except the cases referred to in point d clause 1 of this Article shall comprise:
- a) Application for designation modification conforming to Form no. 10 in Appendix I of this Decree;
- b) Duplicate copy of documentation pertaining to the changes, stamped with a certifying seal on the first page of the document or an impression of the seal across the margins of all pages if containing more than one page.
- 3. For changes in the list of facilitators referred to in point d clause 1 of this Article, the establishment must provide notification using Form no. 11 in Appendix I of this Decree.
- 4. Application dossier must be submitted in one set enclosed with the electronic version of all constituting documents.

Article 11. Procedures, formalities for designation, modification of designation of establishments offering training, refresher training on pharmacy professional knowledge

- 1. Establishments applying for designation, modification of designation of establishment offering training, refresher training on pharmacy professional knowledge (hereafter abbreviated as training, refresher training establishment) shall submit in person or by post 01 set of application dossier in accordance with the requirements of Article 10 of this Decree to Health Department of the locality where their office is located.
- 2. Upon receipt of an application dossier for designation, modification of designation of a training, refresher training establishment (hereafter abbreviated as designation dossier of training, refreshing training establishment), Health Department shall issue a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.
- 3. If there is no follow up request for dossier supplementation, revision, Health Department shall be responsible to:
- a) In the case of applications for designation, announce on its web portal the establishment eligible for offering training, refresher training on pharmacy professional knowledge within 30 days from the date recorded on Dossier receipt;
- b) In the case of applications for modification of one of the information regarding the designation announced made earlier, announce the modified status declaration of the establishment offering training, refresher training within 10 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- 4. If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Health Department shall issue the concerned establishment a written notification to the effect within the time limits of:
- a) 15 working days from the date recorded on Dossier receipt in the case of applications for designation;
- b) 05 working days from the date recorded on Dossier receipt in the case of applications for modification of designation;
- 5. Upon receipt of the follow up submission, Health Department shall issue a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.
- a) If the follow up submission does not satisfy the requirements, Health Department shall provide written notification to the effect in accordance with the provision of clause 4 of this Article;
- b) If there is no further follow up request, Health Department shall announce the designation, modification of designation in accordance with the provision of clause 4 of this Article.
- 6. Within 06 months from the notification date of the follow up request of Health Department, the concerned establishment must respond with the required follow up submission. Past this timeline or past 12 months from the date of the initial dossier submission, If the dossier still fails to satisfy the legibility requirements it shall become void.



- 7. Application for designation from establishments for which the previous designation was cancelled under the provision of clause 3 Article 12 of this Decree shall only be accepted by Department of Health after 12 months from the cancellation date
- 8. Health Department shall be responsible to announce the designation of training, refresher training establishment on its web portal covering the following information:
- a) Name, address of the training, refresher training establishment;
- b) Areas of pharmacy professional knowledge the establishment is to provide;

Article 12. Cancellation of designation of establishments offering training, refresher training on pharmacy professional knowledge

- a) Termination of pharmaceutical knowledge training, refresher training operations;
- b) Failure to meet one of the requirements of establishments offering training, refresher training as set out under Article 9 of this Decree.
- c) Falsification of documentation constituting the designation application dossier;
- d). Not operating for a consecutive 12 month period without notifying Health Department of the locality where the establishment's office is located.

Article 13. Procedures, formalities for cancellation, modification of designation of establishments offering training, refresher training on pharmacy professional knowledge

- 1. Within 05 working days from receipt of an audit, inspection conclusion or a conclusion of the competent authority recommending the cancellation, modification of a designation involving the cases stipulated under Article 12 of this Decree, the concerned Health Department shall cancel, modify the designation of the establishment under its jurisdiction; if cancellation is not made it must respond in writing to the recommending authority and state clearly the reasons
- 2. Within 05 working days from the date a cancellation, modification decision is made, the decision issuing Health Department shall be responsible to:
- a) Publish the decision to cancel, modify the designation of the concerned training, refresher training establishment on its web portal and send it to Ministry of Health and Health Departments nationwide;
- b) Update information regarding the cancellation, modification of the designation of the concerned training, refresher training establishment on its web portal.
- 3. Within 05 working date, from the receipt of the cancellation, modification decision, Ministry of Health and Health Departments shall be responsible to publish it on their web portal.

Article 14. Responsibilities of establishments offering training, refresher training on pharmacy professional knowledge

- 1. Establishments shall only proceed to deliver training, refresher courses after the designation has been announced on Health Department's web portal and shall delivery the training in accordance with the announced curriculum.
- 2. Assess learning outcomes and award certificates of completion of training, refresher training programs using Form no. 12 in Appendix I of this Decree.
- 3. Report annually to Health Department of the locality where its office is located the list of participants who have completed the training, refresher training program on professional knowledge using Form no. 13 in Appendix I of this Decree.
- 4. Inform Health Department in writing of establishments suspending or resuming its operations.

Article 15. Responsibilities of pharmaceutical regulatory authorities

- 1. Ministry of Health shall be responsible to:
- a) Inspect, supervise establishments offering training, refresher training in pharmaceutical knowledge stipulated under Article 9 of this Decree.
- 2. Request Health Departments for periodic reports, adhoc reports on the regulating of establishments offering
- 2. Health Departments shall be responsible to:
- a) Inspect, supervise and coordinate with establishments in the locality stipulated under Article 9 of this Decree in the delivery of training, refresher training of pharmaceutical knowledge;



- b) Update on its web portal the lists of participants completing the training, refresher courses at training establishment in the locality;
- c) Publish on its web portal the operating status of establishments delivering training, refresher training in pharmaceutical knowledge in the locality.

Article 16. Cost of providing training, refresher courses on pharmacy professional knowledge Participants of training, refresher training courses on pharmaceutical knowledge shall pay for the cost of the courses attended in accordance with applicable legislation.

Section 3 DETERMINATION OF PROFESSIONAL QUALIFICATIONS, JOB POSITIONS FOR ISSUANCE OF CERTICATE OF PHARMACY PRACTICE

Article 17. Professional qualifications and job positions eligible for certificate of pharmacy practice

- 1. Bachelor degree in pharmacy shall mean university level degrees in pharmacy awarded by national education institutions that clearly state the title "Pharmacist", "University level pharmacist" or "Advanced level pharmacist".
- 2. Bachelor degree in general medicine shall mean university level degrees in general medicine awarded by national education institutions that clearly state the title "Medical doctor" or "General physician".
- 3. Bachelor degree in traditional medicine or bachelor degree in pharmacognosy shall mean university level degrees in traditional medicine or pharmacognosy awarded by national education institutions.
- 4. Bachelor degree in biology shall mean university level degrees in biology awarded by national education institutions.
- 5. Bachelor degree in chemistry shall mean university level degrees in chemistry awarded by national education institutions.
- 6. Associate degree in pharmacy shall mean college level diplomas in pharmacy awarded by national education institutions.
- 7. College diploma in pharmacy shall mean technical college level diplomas in pharmacy awarded by national education institutions that clearly state the title "Intermediate level pharmacist" or "technical college level pharmacist".
- 8. Associate degree, college diploma in medicine shall mean college level diplomas, technical school level diplomas in medicine awarded by national education institutions.
- 9. College diploma in traditional medicine or pharmacognosy shall mean technical school level diplomas in traditional medicine or pharmacognosy awarded by national education institutions.

 10. Elementary diploma, certificate in pharmacy shall mean certificates, certifications that clearly state the position of "Pharmacist assistant" or "Elementary pharmacist".

Article 18. Determination of practice scope allowed for indeterminate diplomas, job positions

- 1. With respect to diplomas, certificates awarded by national training institutions the job position stated on does not fall into any of the categories set out under clause 1, 2, 7 and 10 Article 17 of this Decree, the determination of practice scope they confer shall be decided upon by the competent authority for certificate issuance based on consultative opinions of Advisory council for issuance of pharmacy practice certificate.
- 2. Diplomas, certificates awarded by foreign training institutions must be recognized by Ministry of Training and Education . The determination of practice scope allowed for diplomas, certificates awarded by foreign training institutions shall be undertaken in accordance with the provision of clause 1 of this Article.

Section 4 PHARMACY PRACTICE EXPERIENCE

Article 19. Internship hosting establishments

1. Internship hosting establishments shall be those stipulated under clause 2 Article 12 of Pharmaceutical law, covering: pharmaceutical businesses, pharmacy department of medical service establishments, pharmacy training institutions, pharmaceutical research institution, drug, drug raw



material testing establishments, pharmaceutical regulatory agencies or representative offices of foreign traders operating in pharmaceuticals in Vietnam (hereafter referred to as pharmaceutical establishments); medical service establishments suitable to the intern-practitioner's professional competency.

- 2. Suitable internship hosting establishment shall be those stipulated under clause 1 of this Article that operate in areas commensurate with the professional competency areas sought by the intern-practitioner as set out under Article 20 of this Decree.
- 3. The internship hosting establishments shall certify the length of practice experience for the internpractitioner using Form no.03 in Appendix I of this Decree and be responsible for the content they certify.
- 4. For drug retailers:
- a) Apart from complying with the provision of clause 3 of this Article, prior to providing preceptorship to the intern practitioners, the head of the host establishment must send the list of practitioners registering for internship at their site using Form no 14 in Appendix I of this Decree to Health Department of the locality where it has office, covering: Name, address of the host establishment; full name of practitioners registering for internship; content of the internship program; internship start date; assigned preceptor;
- b) Within 05 (five) working days from receipt of the list of practitioners registering for internship, Health Department shall be responsible for publishing on its web portal the contents set out in point a of this clause.

Article 20. Contents of internship program

- 1. For the position of pharmacist in charge of manufacturers of drugs, pharmaceutical substances, excipients, capsule shells:
- a) The pharmacist in charge of drug manufacturing establishments, except the cases referred to in point c of this clause, must have practice experience in one of the following competency areas: drug formulation, drug testing, drug research and development; pharmaceutical regulatory function at a pharmaceutical regulatory agency;
- b) The pharmacist in charge of establishments manufacturing drug raw materials that are pharmaceutical substances, excipients, capsule shells must have practice experience in one of the following competency areas: drug manufacture; drug testing; research and development of drugs, drug raw materials; production of drug raw materials, chemicals; pharmaceutical regulatory function at a pharmaceutical regulatory agency;
- c) The pharmacist in charge of establishments manufacturing vaccines, biologicals and raw materials for vaccines, biologicals must have practice experience in one of the following competency areas: manufacture of vaccines, biologicals, quality control testing of vaccines, biologicals, product research and development of vaccines, biologicals; pharmaceutical regulatory function at a pharmaceutical regulatory agency;
- d) The pharmacist in charge of establishments manufacturing traditional drugs must have practice experience in one of the following competency areas: manufacture, processing of traditional drugs, quality control testing of traditional drugs, product research and development in the production of traditional drugs, regulatory function over pharmacy, pharmacognosy at a pharmaceutical regulatory agency.
- 2. For the position of quality assurance in charge of establishments manufacturing drugs, pharmaceutical substances, excipients, capsule shells:
- a) The quality assurance in charge of establishments manufacturing drugs, except the cases referred to in point c of this clause, must have practice experience in one of the following competency areas: manufacture, testing, quality assurance, product research and development in drug manufacture or drug testing establishment;
- b) The quality assurance in charge of establishments manufacturing drug raw materials being pharmaceutical substances, excipients, capsule shells must have practice experience in one of the following competency areas: manufacture, testing, quality assurance, product research and development at manufacturing establishments of drugs drug raw materials.
- c) The quality assurance in charge of establishments manufacturing vaccines, biologicals and raw materials for vaccines, biologicals must have practice experience in one of the following



competency areas: manufacture, testing, quality assurance, product research and development at manufacturing or testing establishment of vaccines, biologicals.

- 3. For the position of pharmacist in charge and quality assurance in charge of establishments manufacturing medicinal materials
- a) The pharmacist in charge, the quality assurance in charge of establishments manufacturing medicinal materials must have practice experience in one of the following competency areas: manufacture, formulation, processing of medicinal material drugs, traditional drugs, medicinal materials, testing of drugs, drug raw materials, in process quality assurance, of drugs, drug raw materials, formulation, processing traditional drugs; regulatory functions in pharmaceuticals, traditional medicine and pharmacognosy at a pharmaceutical regulatory agency;
- b) The pharmacist in charge, the quality assurance in charge of household businesses, cooperatives manufacturing medicinal materials must have practice experience in on the of following competency areas: manufacture of drug raw materials, drug testing, in process quality assurance, research study of medicinal materials, traditional medicine; formulation, processing traditional drugs; regulatory functions in pharmaceuticals, traditional medicine and pharmacognosy at a pharmaceutical regulatory agency.
- 4. For the position of pharmacist in charge of establishments wholesaling drugs, drug raw materials
- a) The pharmacist in charge of establishments wholesaling drugs except the cases referred to in point c of this clause must have practice experience in one of the following competency areas: wholesaling drugs, drug raw materials, regulatory function at a pharmaceutical regulatory agency;
- b) The pharmacist in charge of establishments wholesaling drug raw materials must have practice experience in one of the following competency areas: manufacture of drug raw materials, chemical manufacture, testing of drugs, drug raw materials, research study in chemistry technology, pharmaceutical technology; drug wholesale, drug importation; storage of drugs, drug raw materials; regulatory functions in pharmaceuticals, traditional medicine and pharmacognosy at a pharmaceutical regulatory agency.
- c) The pharmacist in charge of establishments wholesaling vaccines, biologicals must have practice experience in one of the following competency areas: manufacture; wholesale; storage; quality control testing of, vaccines, biologicals; research in vaccines, biologicals; regulatory function at a pharmaceutical regulatory agency.
- d) The pharmacist in charge of establishments wholesaling medicinal materials, traditional drugs must have practice experience in one of the following competency areas: wholesaling, providing storage service of drugs, medicinal materials; manufacture of drugs, medicinal materials, testing of drugs, drug raw materials, traditional drugs; research in medicinal materials, traditional medicine; regulatory function at a pharmaceutical regulatory agency.
- 5. For the position of pharmacist in charge of establishments exporting, importing drugs, drug raw materials
- a) The pharmacist in charge of establishments exporting, importing drugs, drug raw materials, except the cases referred to in point b and c of this clause, must have practice experience in one of the following competency areas: drug wholesale; drug export import; drug manufacture; testing of drugs, drug raw materials; good practices in drug storage; regulatory functions pertinent to drug marketing, export, import, wholesale of drugs, drug raw materials; regulatory function at a pharmaceutical regulatory agency.
- b) The pharmacist in charge of establishments exporting, importing vaccines, biologicals must have practice experience in one of the following competency areas: manufacture; wholesale; commercial storage service; testing of vaccines, biologicals; research in vaccines, biologicals; managerial functions pertinent to vaccines, biologicals; usage of vaccines, biologicals; regulatory function at a pharmaceutical regulatory agency.
- c) The pharmacist in charge of establishments exporting, importing medicinal materials, traditional drugs must have practice experience in one of the following competency areas: wholesale of drugs, drug raw materials; storage of drugs, drug raw materials; manufacture of drugs, drug raw materials; testing of drugs, drug raw materials, traditional drugs, research in medicinal materials, traditional medicine; regulatory functions in pharmaceuticals or traditional medicine and pharmacognosy at a pharmaceutical regulatory agency.



- 6. For the position of pharmacist in charge of drug retailers
- a) The pharmacist in charge of drugstores, drug counters, commune health clinics' drug cabinets must have practice experience in one of the following competency areas: drug wholesale, drug retail; drug export import; clinical pharmacy, drug supply in medical service establishments; drug manufacture; testing of drugs, drug raw materials; pharmaceutical research; drug storage; drug distribution; regulatory functions at a pharmaceutical regulatory agency.
- b) The pharmacist in charge of establishments specializing in the retail of medicinal materials, medicinal material drugs, traditional drugs, except the cases referred to in point c clause 2 Article 13 of Pharmaceutical law, must have practice experience in one of the competency areas relating to manufacture, research, trading, delivery of medical services using traditional medicine or regulatory function in pharmaceuticals, traditional medicine and pharmacognosy at a pharmaceutical regulatory agency.
- 7. For the position of pharmacist in charge of drug, drug raw material testing service providers
- a) The pharmacist in charge of drug, drug raw material testing service providers, except the cases referred to in point b of this clause, must have practice experience in one of the following competency areas: testing of drugs, drug raw materials, research study pertinent to the manufacture, testing, analysis of drugs, drug raw materials; regulatory function at a pharmaceutical regulatory agency;
- b) The pharmacist in charge of vaccine, biological testing service providers must have practice experience in one of the following competency areas: drug testing, drug raw material testing; quality control testing of vaccines biologicals; research study pertinent to the manufacture, testing of vaccines, biologicals; drug storage covering vaccines, biologicals in scope; regulatory function at a pharmaceutical regulatory agency.
- 8. The pharmacist in charge of providers of clinical trial service, bioequivalence study on drugs must have practice experience in one of the following competency areas: bioequivalence study on drugs, clinical trial on drugs; testing of drugs, drug raw materials; pharmacologic study, clinical pharmacy; regulatory function in pharmaceuticals or traditional medicine and pharmacognosy at a pharmaceutical; regulatory agency.
- 9. For the position of clinical pharmacist in charge of medical service establishments
- a) The clinical pharmacist in charge of medical service establishments must have practice experience in one of the following competency areas: drug bioequivalence study; clinical trial on drugs; research in pharmacology, clinical pharmacy, pharmacovigilance at a drug information centre and surveillance of drug adverse reactions;
- b) The clinical pharmacist in charge of traditional medicine medical service establishments must have practice experience in one of the following competency areas: clinical trial on drugs; research in pharmacology, clinical pharmacy; pharmacovigilance at a drug information centre and surveillance of adverse reactions of traditional drugs.
- 10. Pharmacist in charge of providers of drug, drug raw material storage service
- a) The pharmacist in charge of providers of drug, drug raw material storage service must have practice experience in one of the following competency areas: drug storage; regulatory function in pharmaceuticals, traditional medicine and pharmacognosy at a pharmaceutical regulatory agency;
- b) The pharmacist in charge of providers of vaccine, biological storage service must have practice experience in one of the following competency areas: drug storage service covering vaccines, biologicals in scope; manufacture of vaccines, biologicals; quality control testing of vaccines, biologicals; regulatory function at a pharmaceutical regulatory agency.

Article 21. Length of practice experience required of holders of post graduate specialty qualifications

- 1. Holders of post graduate specialty qualification holders shall be those who hold of one of the following degrees:
- a) Master degree in pharmacy, traditional medicine and pharmacognosy, chemistry, biology (hereafter referred to as master)
- b) Doctorate degrees in pharmacy, traditional medicine and pharmacognosy, chemistry, biology (hereafter referred to as doctorate);
- c) Specialization I or specialization II under post graduate specialization track decreed by the Minister of Health.



- 2. Length of practice experience required of holders of post graduate specialty qualifications shall be commensurate with the respective practice areas as follows:
- a) Length of practice experience required of holders of post graduate qualifications in pharmaceutical formulation, pharmaceutical engineering, drug testing shall be reduced with regard to the positions of pharmacist in charge, quality assurance in charge of drug, drug raw material manufacturer, pharmacist in charge of providers of drug, drug raw material testing service, specifically by:
- 06 months for holders of master degrees or specialization I
- 01 year for holders of doctorate degrees or specialization II
- b) Length of practice experience required of holders of post graduate qualifications in pharmacology, clinical pharmacy shall be reduced with regard to the positions of pharmacist in charge of providers of services of drug bioequivalence study, clinical trial on drugs, drug retailers, clinical pharmacist in charge of medical service establishments, specifically by:
- 06 months for holders of a Master degree or specialization I
- 01 year for holders of a Doctorate degree or specialization II
- c) Length of practice experience required of holders of post graduate qualifications in medicinal materials, traditional medicine and pharmacognosy shall be reduced with regard to the positions of pharmacist in charge of businesses specializing in medicinal materials, traditional drugs, clinical pharmacist in charge establishments providing medical services in traditional medicine, specifically by:
- 06 months for holders of a Master degree or specialization I;
- 01 year for holders of a Doctorate degree or specialization II.
- d) Length of practice experience required of holders of post graduate qualifications in infection, microbiology, preventive health, shall be reduced with regard to the positions of pharmacist in charge of wholesalers, providers of storage services for vaccines, biological products, specifically by:
- 06 months for holders of a Master degree or specialization I;
- 01 year for holders of a Doctorate degree or specialization II.
- d) Length of practice experience of holders of post graduate qualifications in pharmaco-economics or pharmaceutical regulatory affairs shall be reduced with regard to the positions of pharmacist in charge of drug wholesalers, chemo pharmaceutical retailers (except commune health clinics' drug cabinets), providers of drug storage services, specifically by:
- 06 months for holders of a Master degree or specialization I:
- 01 year for holders of a Doctorate degree or specialization II.
- e) Length of practice experience of persons holding post graduate specialty qualifications in pharmaco-economics or pharmaceutical regulatory affairs shall be reduced for the positions of pharmacist in charge of retailers of medicinal material drugs, traditional drugs, commune health clinics' drug cabinets, specifically by:
- 03 months for holders of a Master degree or specialization I;
- 06 months for holders of a Doctorate degree or specialization II.

Section 5 LICENSURE EXAM FOR PHARMACY PRACTICE

Article 22. Exam format, content, syllabus

- 1. Exam format: group exams held at the test administration site or online exams.
- 2. Exam contents, covering:
- a) General knowledge for pharmacy practitioners;
- b) Professional knowledge commensurate with the respective job positions requiring certificate of pharmacy practice as stipulated under Article 11 of Pharmaceutical law.
- 3. The Minister of Health shall specify the exam protocol, content, test databank, pass-fail score scale for the issuance of Certificate of pharmacy practice.

Article 23. Requirements of establishments administering licensure exams for Certificate of pharmacy practice

1. Establishments administering licensure exams for Certificate of pharmacy practice shall be universities of pharmacy, traditional medicine and pharmacognosy specialization.



2. They must have a proposal for exam administration conforming to Form no.15 in Appendix I of this Decree

Article 24. Dossier for designation of exam administration establishment for Certificate of pharmacy practice

- 1. An application dossier for designation of exam administration establishment for Certificate of pharmacy practice shall comprise:
- a) Application for designation conforming to Form no.16 in Appendix I of this Decree.
- b) Proposal to administer Certificate of pharmacy practice licensure exams in accordance with the provision of clause 2 Article 23 of this Decree;
- c) Certified duplicate copy of the Decision for formation or Operating license of the establishment.
- 2. Dossier for modification of designation the case of establishments undergoing changes in names, addresses:
- a) Request for designation modification conforming to Form no. 17 in Appendix I of this Decree.
- b) Authenticated duplicate copy of papers demonstrating the changes in the establishment's name, address, issued by the competent authority;
- 3. Dossier for modification of designation in the case of establishments undergoing changes in the scope of the exams they administer:
- a) Request for designation modification conforming to Form no. 17 in Appendix I of this Decree.
- b) Proposal to administer Certificate of pharmacy practice licensure exams in accordance with the provision of clause 2 Article 23 of this Decree;

Article 25. Formalities for designation, designation modification of establishments administering certificate of pharmacy practice licensure exams

- 1. Establishments requesting for designation, modification of designation of establishment administering licensure exams for certificate of pharmacy practice (hereafter abbreviated as designated exam administration establishment) shall submit in person or by post 01 set of application dossier in accordance with the requirements of Article 24 of this Decree to Health Ministry.
- 2. Upon receipt of an application dossier for designation, designation modification of exam administering establishment (hereafter abbreviated as designation dossier of exam administering establishment), Ministry of Health shall issue a Dossier receipt using Form no. 1 in Appendix I of this Decree.
- 3. If there is no follow up request for dossier supplementation, revision, Ministry of Health shall be responsible to:
- a) Announce on its web portal the designation or modification of designation within 30 days from the date recorded on Dossier receipt in the case of application for designation or modifying scope of exams to be administered. If the application is refused, there must be a written response stating the reasons of the refusal:
- b) Modify the designation within 10 working days from the date recorded on Dossier receipt in the case of applications for modification of name and address of the exam administering establishment,. If the application is refused there must be a written response stating the reasons of the refusal;
- 4. If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue written notification to the effect to the concerned establishment within the time limits of:
- a) 15 working days from the date recorded on Dossier receipt in the case of status declaration applications;
- b) 05 working days from the date recorded on Dossier receipt in the case of modification of the exam administering's name, address.
- 5. Upon receipt of the follow up submission, Ministry of Health shall issue the concerned establishment a Dossier receipt using Form no 01 in Appendix I of this Decree.
- a) If the follow up submission does not satisfy the request, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect in accordance with the provision of clause 4 of this Article.
- b) If there is no request for further follow up revision, supplementation, Ministry of Health shall announce the designation, modification of designation of establishment administering licensure exam for Certificate of pharmacy practice in accordance with the provision of clause 3 of this Article.
- 6. The concerned establishment must respond within 60 days from the date Ministry of Health issues the written follow up request. Past this time limit if the establishment does not respond with a follow



up submission or past 12 months from the initial dossier submission if the dossier still does not satisfy the requirements, it shall become void.

- 7. In the case of a designation of an establishment is cancelled according to the provision of clause 3 Article 26 of this Decree, Ministry of Health shall only accept new application for designation of the same establishment after 12 months from the cancellation date.
- 8. Ministry of Health shall be responsible to make announcement about the designation of establishments administering certificate of pharmacy practice licensure exams on its web portal covering the following information:
- a) Name, address of the exam administering establishment;
- b) Scope of the exams to be administered;

Article 26. Cancellation, modification of designation of establishments administering licensure exams for Certificate of pharmacy practice

- 1. The exam administering establishment terminates its operations.
- 2. The establishment fails to satisfy one of the requirements set out under Article 23 of this Decree.
- 3. Falsification of documentation constituting the application dossier for designation, designation modification.

Article 27. Procedures, formalities for cancellation, modification of designation of establishments administering licensure exams for Certificate of pharmacy practice

- 1. Within 05 working days from receipt of an audit, inspection conclusion or a conclusion of the competent authority recommending the cancellation, modifying a designation of an exam administering establishment involving the cases stipulated under Article 26 of this Decree, Ministry of Health shall cancel, modify the designation of the concerned establishment; if cancelation, modification is not made it must respond in writing to the recommending authority and state clearly the reasons
- 2. Within 05 working days from the date a cancellation, modification decision is issued, Ministry of Health shall be responsible to:
- a) Publish the decision to cancel, modify the designation of the concerned exam administering establishment on its web portal and at the same time send it to Health Departments nationwide;
- b) Update information regarding the cancellation, modification of the designation of the concerned establishment on its web portal.
- 3. Within 05 working date, from the receipt of the cancellation, modification decision, from Ministry of Health, Health Departments shall be responsible to publish it on their web portal.

Article 28. Administering licensure exams for Certificate of pharmacy practice

- 1. Establishments shall only administer licensure exams for Certificate of pharmacy practice after being designated by Ministry of Health on its web portal as eligible to do so and shall ensure the exams they administer satisfy the following requirements:
- a) Consistent with the proposal announced by Ministry of Health;
- b) In adherence with the exam protocol issued by Ministry of Health.
- 2. Returning exam results to candidates in the form of result confirmation certificate using Form no. 18 in Appendix I of this Decree and notify Ministry of Health of the list of candidates passing the licensure exams for Certificate of pharmacy practice issuance within 05 working days for the exam completion date.
- 3. Where there is no establishments designated as qualified, Ministry of Health shall be responsible to nominate establishments that meet the eligibility criteria of Article 23 of this Decree to conduct licensure exams for Certificate of pharmacy practice.

Article 29. Prioritization in pharmacy practice for holders of Certificate of pharmacy practice obtained through licensure exams

Holders of Certificate of pharmacy practice obtained through a licensure exam shall be given priority in recruitment and selection, employment in public healthcare establishments, including

- 1. Given priority in employment consideration based on a Good grade exam result and the attainment of a Good grade graduate or post graduate qualification.
- 2. Exemption from probation period after being hired.
- 3. Given priority in screening process for admission to training, education, capacity strengthening domestic and overseas programs.



Article 30. Exam costs

1. Candidates sitting the licensure exams for Certificate of pharmacy practice shall pay for the cost of the exam in accordance with applicable legislation.

CHAPTER III CONDUCTING PHARMACEUTICAL BUSINESS Section 1 CERTIFICATE OF SATISFACTION OF CONDITIONS FOR CONDUCTING PHARMACEUTICAL BUSINESS

Article 31. Eligibility conditions for conducting business in traditional drugs

- 1. Manufacturers of traditional drugs for countrywide marketing must satisfy the provisions of point a, c and de clause 2 Article 69 of Pharmaceutical law.
- 2. Importers of traditional drugs must have a location, storage facilities, equipment, transport vehicles, quality management system, technical documents and human resources in conformity with Good storage practice for traditional drugs. The pharmacist in charge of exporters, importers of traditional drugs must conform to the provision of clause 3 Article 17 of Pharmaceutical law.
- 3. Providers of storage service for traditional drugs must have a location, storage facilities, equipment, transport vehicles, quality management system, technical documents and human resources in conformity with Good storage practice for traditional drugs. The pharmacist in charge of providers of traditional drug storage service must conform to the provision of clause 1 Article 22 of Pharmaceutical law.
- 4. Wholesalers of traditional drugs must have a location, storage facilities, equipment, transport vehicles, quality management system, technical documents and human resources in conformity with Good distribution practice for traditional drugs. The pharmacist in charge of traditional drug wholesalers must conform to the provision of clause 3 Article 16 of Pharmaceutical law.
- 5. Conditions required of establishments specializing in the retail of medicinal materials, medicinal material drugs, traditional drugs:
- a) Staffed with a pharmacist in charge of retailers of medicinal materials, medicinal material drugs, traditional drugs conforming to the provision of clause 4 Article 18 of Pharmaceutical law;
- b) Have a fixed, separate place; solidly constructed; suitably large for the business scale; located in a high, dry, well ventilated, safe, away from polluting sources, equipped with fire prevention and fighting measures;
- c) Have a storage area and equipment suitable for the storage conditions stated on drugs' labelling.

Medicinal material drugs, traditional drugs must be stored separately from medicinal materials, traditional medicinals.

Toxic medicinal materials must be displayed for sales (of any) and stored in a dedicated area; if displayed for sales and stored in the same area with other medicinal materials, they must be kept separated and clearly marked "toxic medicinal materials" so as to avoid mix-up.

Prescription medicinal material drugs, prescription traditional drugs must be displayed for sales (if any) and stored in a dedicated area; if displayed and stored in the same area with non-prescription drugs, they must be kept separate and clearly marked "prescription drugs" so as to avoid mix-up.

Establishments specializing in the retail of medicinal material drugs, traditional drugs or the medicinal materials shall only require a storage area suitable for the storage of the respective drugs, either medicinal material drugs, traditional drugs or medicinal materials, traditional medicinals;

- d) Tooling, packaging materials in direct contact with medicinal material drugs, traditional drugs, medicinal materials must be in such a way as not impacting the ensure the drug products' quality.
- đ) There must be in place a system of documenting or appropriate measures for the retention of information regarding the export import movement, traceability of drugs;
- b) Storage equipment, transport vehicles, storage condition monitoring devices must be fitted, located, designed used and maintained to suit the purpose of use, ensuring proper storage conditions and



operations. Where there are cold warehouses, there must be a backup generator and systems for monitoring, alerting of storage conditions;

- c) There must be transport vehicles for the transportation of drugs that ensure storage conditions, security, safety requirements of the business establishment;
- d) There must be in place systems for quality management, documentation, guidelines, procedures encompassing all operations to be carried out, ensuring effective control of receiving, issuing operations, traceability and tracking of the drug distribution, circulation process.
- d) Storage warehouses, ancillary systems, equipment and processes must be evaluated, validated.
- e) The person retailing medicinal materials, medicinal material drugs, traditional drugs must be in possession on of the qualifications set out in point a, c, e, g, i or 1 clause 1 Article 13 of Pharmaceutical law.

With regard to toxic medicinal materials, prescription medicinal material drugs, prescription traditional drugs, the person retailing the drugs and counselling buyers must be the retailer's pharmacist in charge.

g) Where a retailer also trades in other goods as legally allowed, these goods must be displayed for sales, advertised in a separate area and not to influence the medicinal materials, medical material drugs, traditional drugs.

Article 32. Application dossiers for issuance, re-issuance, modification of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business

Application dossiers the issuance, re-issuance, modification of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business shall be prepared in accordance with the provision of Article 38 of Pharmaceutical law, specifically as follows:

- 1. Application for the issuance, re-issuance, modification of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business conforming to Form no.19, 20 and 21 respectively in Appendix I of this Decree.
- 2. The technical documents referred to in point b clause 1 and point b clause 2 Article 38 of Pharmaceutical law shall comprise Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business or Certificate of good practice of the place of business (as applicable) and the following technical document:
- a) For manufacturers of drugs, drug raw materials: Documents regarding drug manufacturing sites, buildings and premises, laboratories, warehouses for drugs, drug raw materials, auxiliary systems, equipment and machines for manufacturing, testing, storage of drugs, quality management system, documents on the technical specialization and human resources conforming to the principles of Good manufacturing practice for drugs, drug raw materials.

Establishments applying for a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business with as business scope the manufacture of drugs including the selling of drugs, drug raw materials they manufacture to retailers, medical service establishments, must in addition be in possession of documents on the technical specialization and staffed with human resources conforming to the principles of Good distribution practice for drugs, drug raw materials;

b) For exporters, importers of drugs, drug raw materials, providers of storage service of drugs, drug raw materials: Documents regarding sites, warehouses for drugs, drug raw materials, storage equipment, transport vehicles, quality management system, documents on the technical specialization and human resources conforming to the principles of Good storage practice for drugs, drug raw materials.

Establishments applying for a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business with as business scope the manufacture of drugs including the selling of drugs, drug raw materials they import to drug retailers, medical service establishments, must in addition be in possession of documents on the technical specialization and staffed with human resources conforming to the principles of Good distribution practice for drugs, drug raw materials;

c) For wholesalers of drugs, drug raw materials: Documents regarding sites, warehouses for drugs, drug raw materials, storage equipment, transport vehicles, quality management system, documents on the technical specialization and human resources conforming to the principles of Good distribution practice for drugs, drug raw materials.



d) For retailers of drugs, drug raw materials: Documents regarding sites, storage areas, storage equipment, documents on the technical specialization and human resources conforming to the principles of Good pharmacy practice for drugs;

For establishments specializing in the retail of medicinal materials, medicinal material drugs, traditional drugs: Documents demonstrating compliance with the provision of clause 5 Article 31 of this Article according to the Minister of Health's stipulations;

- d) For providers of testing services for drugs, drug raw materials: Documents regarding sites, chemistry, microbiology or biology laboratories, auxiliary systems, test equipment, chemicals, reagents, quality management system, documents on the technical specialization and human resources conforming to the principles of Good laboratory practice for quality control of drugs;
- e) For establishments providing services of clinical trial on drugs: Documents regarding sites, clinical trial rooms, laboratories, biochemical test equipment, quality management system, documents on the technical specialization and human resources conforming to the principles of Good clinical practice for trials on drugs.
- g) For establishments providing services of drug bioequivalence study: Documents regarding sites, bio fluid analytical laboratories, bio fluid analytical equipment, accommodation and monitoring areas for study subjects to support bioequivalence studies, quality management system, documents on the technical specialization and human resources meeting Good laboratory practice with regard to the bio fluid analysis phase and Good clinical practice for trials on drugs with regard to the clinical study phase.

Where the bioequivalence study service provider establishment contracts out, or has a joint agreement in place with, a Good-clinical-practice-compliant clinical trial service provider, for the conduct of the clinical study phase of the drug bioequivalence study, the technical documentation required shall not have to include documents regarding sites, bio fluid analytical laboratories, bio fluid analytical equipment, accommodation and monitoring areas for study subjects in support of bioequivalence studies, quality management system, documents on the technical specialization and human resources conforming to the principles of Good clinical practice of clinical trials on drugs.

3. The documents set out under clause 2 of this Article must be stamped with the establishment's seal on its cover page and one impression of the seal across the margins of the remainder pages of the technical document. Where the establishment has no seal, the documents must bear the signature of its legal representative.

Article 33. Procedures for the issuance of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business

- 1. Establishments applying for Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business shall submit an application dossier either in person or by post to:
- a) Ministry of Health in the case of applications for Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business categorized under point a, b, c, e, g and h clause 2 Article 32 of Pharmaceutical law;
- 2. Upon receipt of an application dossier the dossier receiving authority shall issue to the applicant establishment a Dosser receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.
- 3. If there is no follow up request for dossier revision, supplementation, the certificate issuing authority shall:
- a) Issue a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business within 30 days from the date recorded on Dossier receipt in the cases of establishments where the physical technical facilities and human resources have been verified, assessed as conforming to the respective Good practice without the need for an onsite assessment of the establishments' faculties;
- b) Conduct an onsite assessment of the establishment's facilities within 20 days from the date recorded on Dossier receipt;
- 4. Where there is a follow up request for dossier revision, supplementation, within 10 working days from the date recorded on Dossier receipt, the dossier receiving authority shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment specifying the documents, contents requiring revision, supplementation;
- 5. Upon receipt of the follow up submission, the dossier receiving authority shall issue to the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.



- a) If the follow up submission fails to address the requirements, the dossier receiving authority shall issue a written notification to the effect to the applicant authority in accordance with the provision of clause 4 of this Article.
- b) If there is no further request for revision, supplementation in regard to the follow up submission, the dossier receiving authority shall proceed according to the provision of clause 3 of this Article.
- 6. After completion of the onsite assessment of the establishment's facilities, the certificate issuing authority shall be responsible to:
- a) Issue a certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business within 10 working days from the completion of the onsite assessment to the cases requiring no remedial, corrective actions;
- b) Issue a written notification regarding items requiring remediation, correction within 05 working days from the completion of the onsite assessment to the cases requiring remedial, corrective actions.
- 7. Within 20 days from the receipt of a written response and documents demonstrating the completion of corrective, remedial actions from the applicant establishment, the certificate issuing authority shall issue a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business or a refusal letter stating the reasons of the refusal.
- 8. Within 06 months from the notification date of the certificate issuing authority requesting follow up revision, supplementation, the applicant establishment must respond to the request. Past this time limit if the establishment fails to respond with follow up submission or past 12 months from the initial dossier submission if the supplemented dossier does not meet the requirements it shall become void.
- 9. Within 05 working days from the date of certificate issuance, the certificate issuing authority shall be responsible to publicize, update on its web portal the following information:
- a) Name, address of the holder establishment of the certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business that was issued;
- b) Full name of the pharmacist in charge of the establishment, number of his/her certificate of pharmacy practice;
- c) Number of the certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business;
- 10. For the cases of certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business that are issued under the provisions of point b and point c clause 1 Article 36 of Pharmaceutical law, the applicant establishment must surrender the old certificate upon being issued a new one, except in the case it was lost.
- 11. Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business shall be prepared in 02 copies using Form no. 22 in Appendix I of this Decree: 01 copy to be issued to the applicant establishment, 01 for file retention at the Certificate issuing authority's office.
- 12. Establishments that have been assessed as in conformity with Good practice shall be issued a Good practice certificate by the authority issuing the Certificate for satisfaction of conditions for pharmaceutical business if they do request for one.

Article 34. Procedures for the reissuance, modification of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business

- 1. Establishments applying for reissuance, modification of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business shall submit an application dossier either in person or by post to:
- a) Ministry of Health in the case of applications for reissuance, modification of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business categorized in point a, b, e, e, g and h clause 2 Article 32 of Pharmaceutical law.
- b) Health Department where the applicant establishment has office in the case of applications for reissuance, modification of certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business categorized in point d and đ clause 2 Article 32 of Pharmaceutical law.
- 2. Upon receipt of the dossier, the dossier receiving authority shall issue to the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.
- 3. If there is no follow request for dossier revision, supplementation, the Certificate reissuing, modifying authority shall be responsible to:
- a) Reissue, modify Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business within 20 days from the date recorded on the Dossier receipt to the cases stipulated in point a, clause 2 and clause 3 Article 36 of Pharmaceutical law;



- b) Reissue, modify Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business within 07 working days from the date recorded on the Dossier receipt to the cases stipulated in point b, clause 2 Article 36 of Pharmaceutical law.
- 4. If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, the dossier receiving authority shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment within 05 working days from the date recorded on the Dossier receipt.
- 5. Upon receipt of the follow up submission, the dossier receiving authority shall issue to the applicant establishment a Dossier receipt using Form no 01 in Appendix I of this Decree.
- a) If the follow up submission fails address the requirements, the dossier receiving authority shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment in accordance with the provision of clause 4 of this Article;
- b) If there is no [further] follow up request, the dossier receiving authority shall reissue, modify Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business in accordance with the provision of clause 3 of this Article.
- 8. Within 06 months from the notification date of the certificate issuing authority requesting follow up revision, supplementation, the applicant establishment must respond to the request. Past this time limit if the establishment fails to respond with follow up submission or past 12 months from the initial dossier submission if the supplemented dossier does not meet the requirements it shall become void.
- 9. Within 05 working days from the date of certificate reissuance, modification, the dossier receiving authority shall publicize, update on its web portal the following information:
- a) Name, address of the holder establishment of the certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business that was reissued, modified;
- b) Full name of the pharmacist in charge of the establishment, number of his/her certificate of pharmacy practice;
- c) Number of the certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business;
- 8. The applicant establishment must surrender the old certificate upon being issued a new one, except in the case it was lost.
- 9. Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business shall be prepared in 02 copies using Form no. 22 in Appendix I of this Decree: 01 copy to be issued to the applicant establishment, 01 for file retention at the Certificate issuing authority's office.

Article 35. Formalities for the withdrawal of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business

- 1. Within 05 working days from the date of receipt of a conclusion of an audit, inspection recommending the withdrawal of a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business or discovery of cases categorized under Article 40 of Pharmaceutical law, the Certificate issuing authority shall be responsible to withdraw the concerned Certificate in its jurisdiction; if the withdrawal is not effectuated, it must notify the withdrawal recommending authority in writing and provide the reasons.
- 2. Within 05 working days from the date the withdrawal decision is issued, the decision issuing authority shall be responsible to:
- a) Publish the Certificate withdrawal decision on its web portal and send such decision to Ministry of Health and Health Departments nationwide;
- b) Update information regarding the Certificate withdrawal on its web portal.
- 3. Within 05 working days from the date of receipt of the withdrawal decision, Ministry of Health and Health Departments shall be responsible to publish the decision on their web portal.

Section 2

GEOGRAPHIC AREAS, OPERATING SCOPE OF RETAILERS OPERATING AS DRUG COUNTERS, DRUG CABINETS

Article 36. Geographic areas covered by drug counters, commune clinics' drug cabinets

- 1. Geographic area covered by drug counters:
- a) Commune, township;



- b) Geographic areas newly upgraded from commune, township to ward, if not yet covered by a drug counter to serve 2,000 residents shall be allowed to have additional drug counters set up and which are allowed to operate for not longer than 03 years from the date the areas are upgraded to ward level;
- c) Drug counters not in the geographic areas referred to in point a of this clause that are in possession of a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business issued before the effective date of this Decree shall be allowed to continue operating until the expiry of the Certificate. Drugs counters holding Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business that does not specify a validity term shall be allowed to continue operating for not longer than 03 years counting from the effective date of this Decree.
- 2. Geographic area covered by drug cabinets:
- a) Commune's health clinics;
- b) Township's health clinics in ethnic minority areas, mountainous areas, island, areas of extreme economic-social hardship.

Article 37. Operating scope of drug counters, drug cabinets of commune clinics

- 1. Operating scope of drug counters shall be in compliance with the provision of point b clause 1 Article 48 of Pharmaceutical law;
- 2. Operating scope of drug cabinets of commune health clinics shall be in compliance with the provision of point b clause 1 Article 49 of Pharmaceutical law.

Section 3

OPERATING AMBULATORY RETAIL OF DRUGS

Article 38. Conditions required for operating ambulatory retail of drugs

- 1. Establishments eligible to operate ambulatory retail of drugs shall include:
- a) Drug manufacturer;
- b) Drug wholesaler;
- c) Drug retailer.
- d) Healthcare establishments affiliated to people's armed force engaging in drug supply operations in ethnic minority areas, mountainous areas, island, areas of extreme economic-social hardship.
- 2. The person retailing drugs ambulatorily must be an employee of the establishments referred to in clause 1 of this Article and be in possession of one of the qualifications stipulated in point a, b, c, e, g, h, i and k clause 1 Article 13 of Pharmaceutical law.
- 3. Drugs for sale through an ambulatory retail operation must have at least 06 months of shelf life remaining and stored in facilities, equipment to ensure they are kept sanitary and protected from rain, run exposure.
- 4. At the drug ambulatory retail outlet there must be a sign clearly indicating the name, address of the establishment operating the ambulatory retail operations, full name of the retailing person, operating geographic areas.
- 5. An establishment shall only be allowed to operate the ambulatory retail operation after obtaining a Receipt of its letter giving notification of the drug ambulatory operation from Health Department and shall be responsible for management the information pertaining to the operation. The establishment shall operate at the exact geographic area it notified and sell the drugs belonging t the List published by Health Department.



Article 39. List of drugs and geographic areas for ambulatory retail

- 1. The List of drugs for ambulatory retail covers the drugs meeting the following criteria:
 - a) Drugs belonging to the List of non-prescription drugs;
 - b) Drugs that only require to be stored in normal conditions;
 - c) Drugs meeting the ordinary demand of local residents.
- 2. Based on the criteria specified under clause 1 of this Article, , the Director of Health Department shall approve and publicize the list of drugs, geographic areas, allowed for ambulatory retail in the jurisdiction.

Article 40. Formalities for announcing drug ambulatory retail operations

- 1. Prior to conducting the ambulatory retail of drugs, the establishment operating drug ambulatory retail must notify in writing Health Department at the locality where it intends to operate using Form no. 23 in Appendix I of this Decree.
- 2. Upon receipt of the notification letter from the establishment operating drug ambulatory retail, Health Department shall issue the establishment a Receipt of the notification using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.
- 3. Within 05 (five) working days from the date recorded on the Receipt of the notification letter the drug ambulatory retail, Health Department shall be responsible to publicly announce the information regarding the establishment operating ambulatory retail of drugs on its web portal and inform the district's Health Service for the latter's inspection, supervision.

Section 4

SECURITY MEASURES TO PREVENT DIVERSION OF CONTROLLED DRUGS, DRUG RAW MATERIALS, LICENSING PROCEDURES, FORMALITIES FOR CONDUCTING BUSINESS IN DRUGS ON THE LIST OF CONTROLLED DRUGS RESTRICTED RETAIL DRUGS

Article 41. List of radioactive substances for the use in healthcare sector and the promulgation of the list of drugs, pharmaceutical substances on the list of substances banned from use in certain sectors, fields

- 1. The list of radioactive substances for the use in healthcare sector is promulgated in Appendix IV of this Decree.
- 2. Promulgation of the list of drugs, pharmaceutical substances on the list of substances banned from use in certain sectors, fields:
- a) Ministries, ministerial level agencies shall be responsible to send to Ministry of Health the list of substances to be banned from use in the sectors, fields under their regulatory purview when the list is promulgated or amended, supplemented;
- b) Upon receipt of the notification from ministries, ministerial level agencies, the Health Minister shall be responsible to take appropriate regulatory actions and basing on the risk of abuse, misuse of drugs, drug raw materials, Ministry of Health shall promulgate the list of drugs, drugs, pharmaceutical substances on the list of substances banned from use in certain sectors, fields.

Article 42. Conditions required for conducting business in controlled drugs

- 1. Establishments conducting business in controlled drugs must fulfil the following conditions:
- a) Meeting in full the respective conditions stipulated under Article 33 of Pharmaceutical law commensurate with the specific conditions of the business establishment;



- b) Meeting the specific requirements in security measures stipulated under Article 43, 44, 45, 46, 47 and 48 of this Decree.
- c) In the case of business operations involving radioactive drugs, apart from fulfilling the requirements in point a and b of this clause, the establishment must also comply to the provisions of the Law on nuclear energy and relevant legal normative documents.
- 2. Where there is no business establishments operating in controlled drugs in the locality, Health Department shall nominate a wholesaler in the province that fulfils the conditions set out under clause 1 of this Decree to operate in controlled drugs with a view to ensuring an adequate supply of such drugs to meet patients' demand.
- 3. Ministry of Health, Health Departments shall conduct 03 monthly or unannounced inspections, assessment of conformity with requirements in security measures stipulated under Section 4 Chapter III of this Decree of establishments operating in controlled drugs according to the provisions of the Minister of Health or the International treaty to which Vietnam is a party.

Article 43. Physical facility requirements of business establishments operating in controlled drugs

- 1. For manufacturers of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors:
- a) There must be a dedicated warehouse or separate storage area meeting good storage practice for drugs, drug raw materials for the storage of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors. The warehouse or storage area must have strong walls and ceiling constructed of robust materials, with secured doors and locks;
- b) There must be a camera system for the monitoring of each operation in the drug manufacturing and storage processes;
- c) There must be a record based system of management and monitoring in accordance with the Minister of Health's stipulations;
- d) There must be a software monitoring system to support the management of the processes of issuing, receiving, stocking of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs and the processes of issuing, receiving, stocking, using of raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors.
- 2. For manufacturers of combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic drugs, combination drugs containing drug precursors:
- a) There must be a dedicated warehouse or separate storage area meeting good storage practice for drugs, drug raw materials for the storage of drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, precursors. The warehouse or storage area must have strong walls and ceiling constructed of robust materials, with secured doors and locks;
- b) There must be a separate storage area for the storage of combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors;
- c) There must be a camera system for the monitoring of each operation in the processes of drug manufacturing and storage;
- d) There must be a record based system of management and monitoring in accordance with the Minister of Health's stipulations
- d) There must be a software monitoring system to support the management of the processes of issuing, receiving, stocking, usage of drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors; the processes of issuing, receiving, stocking



of combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing drug precursors.

- 3. For manufacturers of radioactive drugs:
- a) There must be a dedicated warehouse or storage area meeting the principles of good storage practice for drugs, drug raw materials the storage of radioactive drugs;
- b) The manufacturer must be in possession of a Permit for radioactive work suitable with its operating scope;
- c) There must be a software monitoring system supporting the management of the processes of issuing, receiving, stocking of radioactive drugs;
- d) There must be a record based system of management and monitoring in accordance with the Minister of Health's stipulations.
- d) The manufacturing areas, storage areas must be fitted with a camera system.
- 4. For exporters, importers of , providers of storage service for, narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors:
- a) There must be a dedicated warehouse meeting the principle of Good storage practice for drugs, drug raw materials for the storage of narcotic drugs, psychotropic drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors. The warehouse for these drugs must be physically segregated from the warehouses for other drugs and have strong walls and ceiling constructed of robust materials; fitted with secure doors and locks.
- b) The warehouse for drugs, drug raw materials must be fitted with a camera system;
- c) There must be a record based system of management and monitoring in accordance with the Minister of Health's stipulations;
- d) There must be a software monitoring system for the management of the processes of issuing, receiving, stocking, of narcotic drugs, psychotropic drugs, and drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors.
- 5. For exporters, importers, wholesalers, providers of storage service, of combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic substances, combination drugs containing precursors:
- a) There must be a dedicated warehouse or separate storage area meeting the principle of Good storage practice for drugs, drug raw materials for the storage of combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors. The warehouse must have strong walls and ceiling constructed of solid materials, fitted with secure doors and locks;
- b) There must be a record based system of management and monitoring in accordance with the Minister of Health's stipulations.
- c) There must be a software monitoring system to support the management of the processes of issuing, receiving, stocking combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors.
- 6. Exporters, importers, wholesalers of radioactive drugs must have a software monitoring system for the tracking and management of the processes of issuing, receiving, stocking of radioactive drugs and a record based system of management and monitoring in accordance with the Minister of Health's stipulations.
- 7. For wholesalers of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs:
- a) There must be a dedicated warehouse or a separate storage area meeting the principle of good storage practice for drugs, drug raw materials for the storage of narcotic drugs, psychotropic drugs,



precursor drugs. The warehouse must have strong walls and ceiling constructed with solid materials, fitted with secure doors and locks;

- b) Storage areas must be fitted with a camera system;
- c) There must be a record based system of management, monitoring in accordance with the Minister of Health's stipulations;
- d) There must be a software monitoring system for the management of the processes of issuing, receiving, stocking, of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs.
- 8. For retailers of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs:
- a) There must be a dedicated warehouse or a separate storage area for the storage of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs. The warehouse must be fitted with secure doors and locks. If there is no dedicated storage area, narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs must be stored in a separate cupboard or drawer, securely locked;
- b) There must be a record based system of management, monitoring in accordance with the Minister of Health's stipulations;
- 9. Retailers of combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors must have in place a software application or record based system for the monitoring in accordance with the Minister of Health's stipulations
- 10. For retailers of radioactive drugs:
- a) There must be a dedicated area for the storage of radioactive drugs;
- b) The retailer must be in possession of a Permit for radioactive work commensurate with its operating scope;
- c) There must be a record based system of management, monitoring in accordance with the Minister of Health's stipulations;
- d) There must be a software monitoring system for the management of the processes of issuing, receiving, stocking, of radioactive drugs.
- 11. For providers of clinical trial service, providers of bioequivalence study service, providers of testing service, providers of storage service, for radioactive drugs:
- a) There must be a dedicated warehouse or separate storage area meeting the principles of Good storage practice for drugs, drug raw materials for the storage of radioactive drugs;
- b) The establishment must be in possession of a Permit for radioactive work commensurate with its operating scope;
- c) There must be a software monitoring system for the management of the processes of issuing, receiving, stocking, of radioactive drugs;
- d) There must be a record based system of management, monitoring in accordance with the Minister of Health's stipulations;
- đ) The establishment providing storage service of radioactive drugs must have it facility fitted with a camera system.
- 12. Providers of clinical trial service, equivalence study service, testing service, of controlled drugs, except for the cases referred to in clause 11 of this Article, must store narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances combination drugs containing psychotropic substances, combination drugs containing precursors, in a separate securely locked area. If there is no separate area for the purpose, they must be stored in a separate cupboard, separate drawer with secure locks.



13. Business establishments operating in toxic drugs, toxic drug raw materials, drugs and pharmaceutical substances belonging to the list of substances banned from use in certain sectors, fields must have a software monitoring system or record based system for the management of the processes of issuing, receiving, stocking of drugs in accordance with the Minister of Health's stipulations.

Article 44. Human resource requirements of business establishments operating in controlled drugs

- 1. For manufacturers of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances drug precursors:
- a) The warehouse manager of narcotic drugs, raw materials being narcotic pharmaceutical substances must be in possession of a bachelor or higher level degree in pharmacy, have at least 02 years of professional practice experience at a pharmaceutical business establishment;
- b) The warehouse manager of psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy, have at least 02 years of professional practice experience at a pharmaceutical business establishment;
- c) The person in charge of record keeping, reporting must be in possession of a secondary or higher level diploma in in pharmacy.
- 2. For manufacturers of combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors:
- a) The warehouse manager of drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances must be in possession of a bachelor or higher level degree in pharmacy, have at least 02 years of professional practice experience at a pharmaceutical business establishment;
- b) The warehouse manager of drug raw materials being psychotropic pharmaceutical substance, drug precursors must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy, have at least 02 years of professional practice experience at a pharmaceutical business establishment;
- c) The person in charge of record keeping, reporting must be in possession of a secondary or higher level diploma in in pharmacy;
 - 3. For manufacturers of radioactive drugs
- a) The warehouse manager of drugs must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy or a bachelor or higher level degree in radioactive chemistry, radiation medicine or nuclear medicine:
- b) The person in charge of record keeping, reporting must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy or a technical school or higher level diploma in the disciplines of radioactive chemistry, analytical chemistry, radioactive chemo pharmacy, nuclear physics;
- c) The person in charge of supervising the processes of research, manufacture, analysis, testing must be in possession of a bachelor degree in radioactive chemistry, bachelor degree in radiation medicine or nuclear medicine or a bachelor or higher level degree in pharmacy;
- 4. For exporters, importers of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors:
- a) The warehouse manager of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors must be in possession of a bachelor or higher level degree in pharmacy, have at least 02 years of professional practice experience at a pharmaceutical business establishments;



- b) The person in charge of record keeping, reporting on drugs and drug raw materials must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy;
- 5. For exporters, importers of radioactive drugs: The person in charge of record keeping, reporting must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy or a technical school or higher level diploma in the disciplines of radioactive chemistry, analytical chemistry, radioactive chemo pharmacy, nuclear physics.
 - 6. For wholesalers of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs:
- a) The warehouse manager of narcotic drugs must be in possession of a bachelor or higher level degree in pharmacy, have at least 02 years of professional practice experience at a pharmaceutical business establishment;
- b) The warehouse manager of psychotropic drugs, precursor drugs must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy, have at least 02 years of professional practical experience at a pharmaceutical business establishment;
- c) The person in charge of record keeping, reporting on drugs and drug raw materials must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy;
- 7. For wholesalers of radioactive drugs: The person in charge of record keeping, reporting must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy or a technical school or higher level diploma in the disciplines of radioactive chemistry, analytical chemistry, radioactive chemo pharmacy, nuclear physics;
 - 8. Establishments retailing narcotic drugs, psychoactive drugs, precursor drugs
- a) The person in charge of retailing narcotic drugs must possess a bachelor degree in pharmacy;
- b) The person in charge of retailing psychotropic drugs, precursor drugs must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy;
- 9. For retailers of radioactive drugs: The person in charge of retailing, record keeping, reporting must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy.
- 10. For providers of storage services of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, drug precursors:

The warehouse inventory manager of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors must be in possession of a bachelor or higher level degree in pharmacy, have at least 02 years of professional practice experience at a pharmaceutical business establishment.

For providers of clinical trial service, drug bioequivalence study service, testing service on narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors: The person in charge of monitoring, managing narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy.

- 12. For providers of clinical trial service, drug bioequivalence study service, drug testing service, storage service for radioactive drugs:
- a) The warehouse manager of drugs must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy or bachelor degree in radioactive chemistry, bachelor or higher level degree in the specialty of radiation medicine or nuclear medicine;



- b) The person in charge of record keeping, reporting must be in possession of a secondary or higher level diploma in pharmacy or a technical school or higher level diploma in the disciplines of radioactive chemistry, analytical chemistry, radioactive chemo pharmacy, nuclear physics;
- c) The person in charge of supervising the processes of research, manufacture, analysis, testing must be in possession of a bachelor degree in radioactive chemistry, bachelor or higher level degree in radiation medicine or nuclear medicine or a bachelor or higher level degree in pharmacy.

Article 45. Provisions on the delivery, receipt, transport of business establishments operating in controlled drugs

- 1. The person delivering, receiving controlled drugs, controlled drug raw materials must be in possession of a technical school or higher level diploma; the person delivering and receiving radioactive drugs must in addition hold a certificate of radiation safety in accordance with Ministry of Science and Technology's regulations.
- 2. The person transporting narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials that are narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors while being on duty must have with him the task assignment letter from the head of the establishment, valid personal identification papers, sales invoices or warehouse issue slips. Where radioactive drugs are transported, such person must also bring with him the radiation safety certificate.
- 3. The delivery and receipt of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substance, drug precursors must be documented by a handover minutes conforming to Form no. 1 Appendix II of this Decree.
- 4. Drug raw materials that are narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs must be securely protected during transit to prevent diversion; transport of radioactive drugs must be undertaken in adherence to safety guidelines for the transport for radioactive materials issued by the Minister of Science and Technology.
- 5. Establishments participating in the delivery, receiving process must be in possession of a permit for radiation work with the transport of radioactive sources as permitted scope of work in accordance with Ministry of Science and Technology's regulations.

Article 46. Provisions on the trading controlled drugs

- 1. With regard to drug raw materials being narcotic substances, psychotropic substances, drug precursors:
- a) Manufacturers shall only be allowed to import raw materials for their own drug manufacture operations;
- b) Exporters shall only be allowed to sell imported raw materials to manufacturers of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances and combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors; medical service establishments, research, testing establishments, compulsory addiction rehabilitation institutions, institutions for opiate addition treatment by alternative drugs, medicine-pharmacy training institutions nationwide; drugstores for drug perprescription compounding;
- c) Manufacturers that purchase drug raw materials for their production wishing to sell the unused stock of such raw materials to manufacturers, importers qualified for operating in controlled drugs must obtain a written permission to the effect by Ministry of Health.
- 2. With regard to narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing precursors:



- a) Manufacturers shall only be allowed to sell the drugs they manufactured to manufacturers that are in possession of a certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business with as operating scope the exportation, importation and wholesale of drugs, medical service establishments, research, testing establishments, compulsory addiction rehabilitation institutions, institutions for opiate addiction treatment by alternative drugs, medicine-pharmacy training institutions nationwide, to select 01 wholesaler for each 01 province geographic area to exclusively sell all the products they manufacture to;
- b) Importers shall only be allowed to sell the drugs they import to medical service establishments, research, testing establishments, compulsory addiction rehabilitation institutions, institutions for opiate addiction treatment by alternative drugs, medicine-pharmacy training institutions nationwide, to select 01 wholesaler for each 01 province geographic area to exclusively sell all the products they import to;
- c) Establishments that are in possession of a certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business with as operating scope the exportation, importation of drugs and wholesale of precursor drugs, shall only shell drugs to other establishments that are in possession of a certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business with as operating scope the exportation, importation and wholesale of drugs, medical service establishments, research, testing establishments, compulsory addiction rehabilitation institutions, institutions for opiate addiction treatment by alternative drugs, medicine-pharmacy training institutions nationwide; drugstores in the province where they have office, to select 01 wholesaler for each 01 province geographic area to exclusively sell all the products they trade to;
- d) Wholesalers shall only be allowed to sell the drugs to medical service establishments, research, testing establishments, compulsory addiction rehabilitation institutions, institutions for opiate addition treatment by alternative drugs, medicine-pharmacy training institutions and drugstores at the in the province they have office.
- d) Medical service establishments, research, testing establishments, compulsory addiction rehabilitation institutions, institutions for opiate addiction treatment by alternative drugs shall be allowed to purchase drugs from the establishments referred to in point a, b, c and d of this clause according to the results of the drug tendering they conducted.
- 3. Combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, radioactive drugs, toxic drugs, toxic drug raw materials, drugs and pharmaceutical substances belonging to the list of drugs, pharmaceutical substances of the list of substances banned from use in certain sectors, fields, shall be allowed for trading in accordance with the provisions of Chapter IV of Pharmaceutical law.

Article 47. Provisions on reporting regime of business establishments operating in controlled drugs

- 1. Export, import reporting:
- a) Within 10 days from the exporting, importing date, the establishment must prepare reports on the export, import of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, using Form no. 02 and 03 in Appendix II of this Decree and send them to Ministry of Health and Ministry of Public Security;
- b) Within 10 days from the exporting, importing date, the establishment must prepare reports on the export, import of radioactive drugs using Form no. 04 and 05 in Appendix II o this Decree and send them to Ministry of Health;
- c) On an annual basis, by the 15th January of the following year, the establishment must prepare reports on the export, import of combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs



containing precursors, radioactive drugs, using Form no. 06, 07 and 08 in Appendix II of this Decree and send them to Ministry of Health;

- 2. On an annual basis by the 15th July and by the 15th January, manufacturers, exporters, importers shall prepare a 06 monthly report and an annual report for the respective periods on the export, import, inventory, usage of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, using Form no. 09 and 10 in Appendix II of this Decree and send them to Ministry of Health.
- 3. On an annual basis by the 15th July and by the 15 January, manufacturers, exporters, importers shall prepare a 06 month report and an annual report for the respective periods on the export, import, inventory of radioactive drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic substances, combination drugs containing precursors using Form no. 11 and Form no. 12 in Appendix II of this Decree and send them to Ministry of Health.
- 4. On an annual basis by the 15th July and by the 15 January, wholesalers, retailers shall prepare a report on the export, import, inventory of radioactive drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic substances, combination drugs containing precursors, using Form no. 11, 12, 13 in Appendix II of this Decree and send them to Health Department at the locality where they have office.
- 5. On an annual basis by the 15th January, manufacturers, export-importers shall prepare reports on the issues, receipts, inventory, usage of drugs, pharmaceutical substances on the list of drugs, pharmaceutical substances of the list of substances banned from use in certain sectors, fields and send them to Ministry of Health. Wholesalers shall prepare reports on the issues, receipts, inventory of drugs, pharmaceutical substances on the list of drugs, pharmaceutical substances of the list of substances banned from use in certain fields, sectors, and send them to the relevant Health Department. The report shall be prepared using Form no. 09 in Appendix II of this Decree.
- 6. Within 48 hours upon discovering errors, diversions of radioactive drugs, narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs and drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, manufacturers, exporter, importers, providers of drug storage service, providers of drug clinical trial service, providers of drug bioequivalence study service, provider of drug testing service, shall prepare a report to the effect and send it to Ministry of Health; wholesalers, retailers shall prepare a report to the effect and send it to the relevant Health Department. The report shall be prepared using Form no. 14 in Appendix II of this Decree.
- 7. On an annual basis by the 15th of January, Health Departments shall report to Ministry of Health the list of wholesalers of narcotic drugs psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing precursors in the locality using Form no, 15 in Appendix II of this Decree.

Article 48. Destruction of controlled drugs

- 1. Establishments requesting for the destruction of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, precursor drugs shall prepare a letter to the effect specifying the name of the drug, drug raw material, strength or concentration quantity, reason of the destruction, destruction method.
- 2. The formalities for authorizing the destruction of narcotic drugs, psychotropic drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors shall be undertaken as follows:
- a) The establishment]concerned, in the case of manufacturers, exporters, importers, shall submit the letter requesting for the destruction either in person or by post to Ministry of Health or to



Health Department where it has office, in the case of pharmaceutical business establishments other than the aforementioned;

- b) Upon receipt of the request letter, the receiving authority shall issue the establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree;
- c) If there is no follow up request for revision, supplementation, the receiving authority shall issue the establishment a letter authorizing the destruction within 30 days from the date recorded on the Dossier receipt;
- d) If there is a follow up request for revision, supplementation, the receiving authority shall issue a written notification to the effect to the establishment within 30 days from the date recorded on the Dossier receipt;
- d) Upon receipt of the follow up submission, the receiving authority shall issue the establishment a Receipt of follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If there is no further follow up request, the receiving authority shall issue a letter authorizing the destruction in accordance with the provision of point c of this clause. If the follow up submission does not meet the requirements, the receiving authority shall issue a written notification to the effect to the establishment I accordance with the provision of point d of this clause.
- 3. The destruction of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors shall only be carried out after an authorizing letter has been obtained from Ministry of Health or Health Department of the locality where the establishment has office.
- 4. The destruction of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances drug precursors shall be carried out as follows:
- a) The head of the establishment shall set up a drug destruction committee. The committee shall compose of at least 03 representatives, of whom 01 is the pharmacist in charge of the establishment. The drug destruction committee shall be tasked with executing the destruction, deciding on destruction method, supervising the drug destruction of the establishment;
- b) The destruction of drugs and drug raw materials must be witnessed by representative f of Health Department in the locality and recorded in a minutes, using Form no. 16 in Appendix II of this Decree.
- c) Within 10 days after completion of the destruction of drugs and drug raw materials, the establishment must send a drug destruction report using Form no. 17 in Appendix II of this Decree, with the destruction minutes enclosed, to Ministry of Health Department.
- 5. Radioactive drugs, radioactive substances, primary packaging components that are no longer usable must be temporary preserved and stored before being destroyed in accordance with legislation on nuclear energy.
- 6. Radioactive waste originating from radioactive drugs must be managed in accordance with legislation on nuclear energy.
- 7. Overrun products, defective products containing narcotic, psychotropic pharmaceutical substances and drug precursors left over from production processes; combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing narcotic substances, combination drugs containing drug precursors; packaging materials that have been in contact with narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, narcotic pharmaceutical substances, psychotropic substances and drug precursors no longer in use, toxic drugs, toxic drug raw materials, drugs and pharmaceutical substances in the list of drugs, pharmaceutical substances on the list of substances banned from use in certain sectors, fields, at trading establishments, must be gathered and destroyed of in accordance with the provision of point a clause 4 of this Article and records of the destruction must be retained at the establishment.



Article 49. Application dossier for license to conduct business in controlled drugs

Establishments applying for license to operate in controlled drugs, in addition to the documents required under Article 32 of this Decree, must submit the following:

- 1. Document to demonstrate that the establishment fulfil the security requirements, to prevent diversion of controlled drugs, conforming to Form no. 18 in Appendix II of this Decree, prepared in A4 paper in Vietnamese language.
- 2. Original copy or an authenticated duplicate copy of Permit for radiation work issued by the competent authority shall also be required.
- 3. For retailers that are drugstores engaging in per-prescription compounding, the list of drugs to be compounded and the compounding procedures shall also be required.
 - 4. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 50. Procedures, formalities for the issuance of certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business to establishments operating in narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials containing narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, radioactive drugs; establishments manufacturing combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors:

- 1. Applicant establishments shall submit an application dossier for Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business in person or by post to:
- a) Ministry of Health in the case of drug manufacture, exportation, importation, storage service, clinical trial service, bioequivalence study service, drug testing service;
- b) Health Department where the establishment is located in the case of wholesale, retail of controlled drugs:
- 2. Upon receipt of an application dossier, the receiving authority shall issue to the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.
- 3. If there is no follow up request for dossier revision, supplementation, the receiving authority shall present the case to the Advisory council for their consideration within 15 days from the date recorded on Dossier receipt.
- 4. If there is a follow up request, the receiving authority shall send the applicant establishment a written notification to the effect within 20 days from the date recorded on Dossier receipt, specifying the documents, contents requiring revision, supplementation.
- 5. Upon receipt of the follow up submission, the receiving authority shall issue the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.
- a) If the follow up submission does not meet the requirements, the receiving authority shall issue the applicant establishment a written notification to the effect in accordance with the provision of clause 4 of this Article;
- b) If there is no further follow up request, the receiving authority shall proceed in accordance with the provision of clause 3 of this Article.
- 6. The receiving authority shall evaluate the dossier taking into account the Advisory council's opinions.
- a) If there is no follow up request for dossier revision, supplementation, the receiving authority shall conduct an on site team assessment at the establishment's facility within 60 days from the date recorded on Dossier receipt;
- b) If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, the receiving authority shall issue the applicant establishment a written notification to the effect in accordance with clause 4 of this Article.



- 7. After completion of the on site assessment and taking into account the Advisory council's opinions, the dossier receiving authority shall be responsible to:
- a) Issue Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business within 20 days from the completion date of the on site assessment where there is no request for remedial, corrective actions:
- b) Issue a written notification regarding the areas requiring remedial, corrective actions within 15 working days from the completion date of the on site assessment where there is a request for remedial, corrective actions;
- c) Within 06 months from the date the dossier receiving authority issues the written notification, if the applicant establishment still fails to complete the requested remedial, corrective actions, the dossier that was submitted shall become void.
- 8. Within 20 days from the date of receipt of the letter and supporting documents from the applicant establishment demonstrating that the remedial, corrective actions have been completed, the receiving authority shall issue a certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business or an explanation as to why it has not been issued.
- 9. Within 06 months from the date the receiving authority issue the written notification for follow up revision, supplementation, the applicant establishment must respond accordingly. Past this timeline, if the establishment fails to respond or after 12 months from the date of the initial dossier submission, if the dossier still does not meet the requirements it shall become void.
- 10. Within 05 working days from the date the Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business is issued, the dossier receiving authority shall announce, update on its web portal the following information:
 - a) Name, address of the Certificate holder;
 - b) Full name of the pharmacist in charge, Number of his/her Certificate of pharmacy practice;
 - c) Number of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business;
 - d) Operating scope of the establishment holding the Certificate.
- 11. The competent authority shall only conduct a on site assessment on the areas not yet verified, assessed for conformity with good practice.
- Article 51. Procedures, formalities for the issuance of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business for business establishments operating in combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors (except the manufacturing establishments referred to under Article 50 of this Article); establishments trading in toxic drugs, toxic drug raw materials; drugs, drug raw materials on the list of drugs, pharmaceutical substances of the list of substances banned from use in certain sectors, fields
- 1. Applicant establishments shall submit an application dossier for Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business in person or by post to:
- a) Ministry of Health in the case of drug manufacture, exportation, importation, storage service, clinical trial service, bioequivalence study service, drug testing service;
- b) Health Department where the establishment is located in the case of wholesale, retail of controlled drugs;
- 2. Upon receipt of an application dossier, the receiving authority shall issue to the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.
- 3. If there is no follow up request for dossier revision, supplementation, the certificate issuing authority shall:
- a) Issue a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business with the trading in controlled drugs added to the operating scope within 30 days from the date recorded on Dossier



receipt in the case of establishments already holding a certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business and meeting the respective good practice;

- b) Conduct an onsite assessment within 30 days from the date recorded on Dossier receipt in the case of establishments applying for the first time for Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business or establishments already holding such a certificate but not in compliance the respective good practice.
- 4. If there is a follow up request, the receiving authority shall send the applicant establishment a written notification to the effect within 30 days from the date recorded on Dossier receipt, specifying the documents, contents requiring revision, supplementation.
- 5. Upon receipt of the follow up submission, the receiving authority shall issue the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.
- a) If the follow up submission does not meet the requirements, the receiving authority shall issue the applicant establishment a written notification to the effect in accordance with the provision of clause 4 of this Article;
- b) If there is no further follow up request, the receiving authority shall proceed in accordance with the provision of clause 3 of this Article.
- 6. After completion of the on site assessment the dossier receiving authority shall be responsible to:
- a) Issue Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business within 20 days from the completion date of the on site assessment where there is no request for remedial, corrective actions:
- b) Issue a written notification regarding the areas requiring remedial, corrective actions within 15 working days from the completion date of the on site assessment where there is a request for remedial, corrective actions.
- 7. Within 20 days from the date of receipt of the letter and supporting documents from the applicant establishment demonstrating that the remedial, corrective actions have been completed, the receiving authority shall issue a certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business or an explanation as to why it has not been issued.
- 8. Within 06 months from the date the receiving authority issue the written notification for follow up revision, supplementation, the applicant establishment must respond accordingly. Past this timeline, if the establishment fails to respond or after 12 months from the date of the initial dossier submission, if the dossier still does not meet the requirements it shall become void.
- 9. Within 05 working days from the date the Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business is issued, the dossier receiving authority shall announce, update on its web portal the following information:
 - a) Name, address of the Certificate holder;
 - b) Full name of the pharmacist in charge, Number of his/her Certificate of pharmacy practice;
 - c) Number of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business;
 - d) Operating scope of the establishment holding the Certificate.

Article 52. Advisory council for the issuance of business license for narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances and drug precursors, radioactive drugs

1. Composition of Advisory council at Ministry of Health

The Minister of Health shall set up an Advisory council composing of at least 05 members to provide advice on business licensing for the aforementioned drugs, made up of:



- a) Ministry of Health's representative as Chair of the council;
- b) Ministry of Public security with respect to business licensing for drug raw materials containing narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, narcotic drugs, psychotropic drugs, drug precursors;
- c) Ministry of Science and Technology's representative with respect to business licensing for radioactive drugs;
- d) Representative of organizations, individuals (as necessary).
- 2. Composition of Advisory council at Health Departments

The Director of Health Department shall set up an Advisory council composing of at least 03 members to provide advice on business licensing for the aforementioned drugs, made up of:

- a) Health Department's representative as Chair of the council;
- b) Representative of organizations, individuals (as necessary).
- 3. The Minister of Health shall provide for the organizational structure and operations of Advisory councils.
- Article 53. Application dossier for the purchase of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances and drug precursors; application dossier for the on selling of drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances and drug precursors
- 1. An application dossier for the purchase of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs shall comprise the following documents:
- a) 03 copies of purchase order of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs using Form no, 19 in Appendix II of this Decree;
- b) Report on the trading status of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs conforming to Form no. 20 Appendix II of this Decree;
- c) Letter explaining the reason for the purchase when the proposed purchase quantity exceeds 150% of the quality previously consumed.
- 2. An application dossier for the purchase of drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances and drug precursors shall comprise the following documents:
- a) 03 (three) copies of purchase order of drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors conforming to Form no. 19 in Appendix II of this Decree;
- b) Report on the trading status of drug raw materials conforming to Form no. 10 in Appendix II of this Decree;
- c) Report on the trading status of the drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors conforming to Form no. 20 in Appendix II of this Decree;
- d) Production plan involving the raw materials subject of the purchase application;
- đ) Letter explaining the reason for the purchase when the proposed purchase quantity exceeds 150% of the quality previously consumed.



- 3. Application dossier for the on selling of drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances and drug precursors shall comprise the following documents:
- a) Application for the on selling of drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors of the on selling establishment, conforming to Form no. 21 in Appendix II of this Decree:
- b) 03 copies of on selling orders drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, conforming to Form no. 19 in Appendix II of this Decree;
- c) Report of the trading of the drugs, report on the usage of the drug raw materials, conforming to Form no. 10, Form no. 20 in Appendix II of this Decree.
- 4. The documents required under clause 1, 2, 3 of this Article shall be submitted in 01 set.

Article 54. Procedures, formalities for the licensing of the purchase of narcotic drugs, psychotropic drugs, drug raw materials being narcotic drugs, psychotropic drugs and drug precursors; the on selling of drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances and drug precursors

- 1. Establishments proposing to purchase drugs, drug raw materials or to on sell drug raw materials shall submit an application dossier either in person or by post to:
- a) Ministry of Health in the case of manufacturing establishments; establishments holding a Certificate of satisfaction of conditions for both the exporting, importing of drugs ad the wholesale of drugs; medical service establishments, research, testing establishments, compulsory addiction rehabilitation institutions, institutions for opiate addition treatment by alternative drugs, medicine-pharmacy training institutions purchasing drug raw materials for research, testing purposes;
- b) Health Department where the establishment is based in the case of research, testing establishments, medicine-pharmacy training institutions, drug wholesalers, drug retailers, compulsory addiction rehabilitation institutions, institutions for opiate addition treatment by alternative drugs (with regard to the drugs not requiring tendering).
- 2. The dossier receiving authority shall issue to the applicant establishment a Dossier receipt for the application dossier for the purchase, on selling of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances and drug precursors using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.
- 3. If there is no follow up request for dossier revision, supplementation, the receiving authority shall sign off the purchase order, approving it or issue a letter authorizing the on selling, within 30 days from the date recorded on Dossier receipt.
- 4. If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, the receiving authority shall issue to the applicant establishment a written notification to the effect within 30 days from the date recorded on Dossier receipt, specifying the documents, contents requiring revision, supplementation.
- 5. Upson receipt of the follow up submission, the receiving authority shall issue the applicant establishment a Dossier receipt for the follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree.
- a) If the follow up submission does not meet the requirements, the receiving authority shall issue to the applicant establishment a written notification to the effect in accordance with the provision of clause 4 of this Article.



- b) If there is no further follow up request for dossier revision, supplementation, the receiving authority shall sign off the purchase order, approving the purchase of issue a letter authorizing the on selling in accordance with the provision of clause 3 of this Article.
- 6. Within 06 months from the date the receiving authority issue the written notification the applicant establishment must respond with dossier revision, supplementation as requested. Past this timeline if the establishment fails to respond or if the follow up submission fails to meet the requirements after 12 months from the initial dossier submission, such dossier shall become void.

Article 55. Dossier, procedures for licensing the retail of drugs on the List of restricted retail drugs

- 1. For establishment not yet in possession of a Certificate of satisfaction of pharmaceutical business covering drug retail in operating scope:
- a) An application dossier comprising the following documents: Application for retailing drugs on the List of restricted retail drugs conforming to Form no. 22 in Appendix II of this Decree;
- b) Licensing formalities, time limit shall be in conformance with the provisions of Article 33 of tis Decree.
- 2. For establishments already in possession of a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business covering drug retail in operating scope:
- a) An application dossier comprising the following documents: Application for retailing drugs on the List of restricted retail drugs conforming to Form no. 23 in Appendix II of this Decree;
- b) Licensing formalities, timelines:
- Retail establishment shall submit an application dossier either in person or by post to Health Department where they have office;
- Upon receipt of the dossier, Health Department shall issue the establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree;
- If there is no follow up request for dossier revision, supplementation, Health Department shall issue a letter authorizing the establishment to retail drugs on the List of restricted retail drugs within 07 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, within 05 working days from the date recorded on Dossier receipt, Health Department shall issue to the establishment a written notification to the effect:
- Upon receipt of the follow up submission, Health Department shall issue to the establishment a Dossier receipt of the follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If the follow up submission fails to meet the requirements, Health Department shall issue to the establishment a written notification to the effect within 05 working days from the date recorded on Dossier receipt. If there is no further follow up request, Health Department shall within 07 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- Within 06 months from the date Health Department issue the written notification for follow up revision, supplementation, the establishment must respond with the required follow up submission. Past this timeline, if the establishment fails to respond or after 12 months from the initial dossier submission, if the follow up submission still fails to satisfy the requirements, the submitted dossier shall become void.



3. Within 05 working days from the licensing date, Health Department shall be responsible for publicizing on its website the information on the retail establishment and the list of drugs licensed for retail at its retail outlet.

Article 56. Responsibilities of the competent authority with regard to the compliance with reporting requirements by business establishments operating in controlled drugs

- 1. With respect to business establishments operating in controlled drugs shall do not comply with the reporting requirements set out under Article 47 of this Decree, the competent authority shall issue an official letter suspending the acceptance, evaluation of all of their application dossiers for the purchase of domestic drugs, drug raw materials, the importation of drugs, drug raw materials.
- 2. The dossier evaluation shall only be resumed after the business establishment has fully complied with the reporting requirements.

Chapter IV

EXPORTATION, IMPORTATION OF DRUGS, DRUG RAW MATERIALS

Section 1

EXPORTATION OF CONTROLLED DRUGS, MEDICINAL MATERIALS ON THE LIST OF CONTROLLED MEDICINAL MATERIALS OF PRECIOUS, RARE, ENDEMIC SPECIES, BREEDS

Article 57. Criteria, dossier for exportation of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors, drug raw materials being narcotic drugs, psychotropic drugs, drug precursors

- 1. A drug shall only be licensed for exportation when meeting one of the following criteria:
- a) Produced in Vietnam, licensed for marketing in Vietnam and be the subject of an import license issued by the competent authority of the importing country;
- b) Produced in a foreign country, licensed for marketing in Vietnam and be the subject of an import license issued by the competent authority of the importing country.
- 2. A drug raw material shall only be licensed for exportation when meeting one of the following criteria:
- a) Produced in Vietnam, licensed for marketing in Vietnam or not yet licensed for marketing in Vietnam, be the subject of an import license issued by the competent authority of the importing country;
- b) Produced in a foreign country, licensed for marketing in Vietnam and be the subject of an import license issued by the competent authority of the importing country.
- 3. Application dossier for export license:
- a) 01 original copy of Export order conforming to Form no. 01 or 02 in Appendix III of this Decree;
- b) Report on the quantity, origin of the drug, drug raw material, conforming to Form no. 03 in Appendix III of this Decree;
- c) Original copy of the still-valid import license of the drug, drug raw material, issued by the competent authority of the importing country. If the Import license is not in Vietnamese or English language, it must be accompanied by a Vietnamese or English notarized translated version. The



import license must be consular legalized in accordance with legislation of consular legalization, unless exemption for it is provided for in applicable laws.

4. The documents required under this Article shall be submitted in 01 set.

Article 58. Criteria, dossier for exportation of radioactive drugs, drugs, pharmaceutical substances on the list of drugs, pharmaceutical substances belonging to the list of substances banned from use in certain sectors, fields, toxic drugs, toxic drug raw materials

- 1. A drug, drug raw material shall only be licensed for exportation when meeting one of the following criteria:
- a) Produced in Vietnam, licensed for marketing in Vietnam or not yet licensed for marketing in Vietnam;
- b) Produced in a foreign country, licensed for marketing in Vietnam.
- 2. Application dossier for export license:
- a) 03 original copies of export order conforming to Form no. 04 or 05 in Appendix III of this Decree;
- b) Report on the quantity, origin of the drug, drug raw material conforming to Form no. 03 in Appendix III of this Decree, except for toxic drugs, toxic drug raw materials, radioactive drugs;
- c) Authenticated duplicate copy or duplicate copy certified by the exporter's seal of Permit for radiation work of the exporter in the case of exporting radioactive drugs. If a duplicate copy certified by the importer's seal is submitted the original copy must be presented for validation.
- 3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 59. Criteria, dossier for exportation of medicinal materials on the list of controlled, precious, rare, endemic species, breeds

- 1. A medicinal material on the list of controlled, precious, rare, endemic species, breeds shall only be licensed for exportation when it is not exploited from natural sources and not belonging to the Minister of Health's published List of medicinal materials banned from exportation. Non commercial exportation of medicinal materials shall be carried out in accordance with biodiversity legislation.
- 2. Application dossier for export license:
- a) 03 original copies of export order conforming to Form no. 06 in Appendix III of this Decree;
- b) Duplicate copy of certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business, authenticated or certified by the exporter's seal. If a duplicate copy certified by the exporter is submitted the original copy of it must be presented for validation at the point of dossier submission;
- c) Duplicate copy of the certification from the commune level People's committee regarding the cultivation source of the medicinal material, authenticated or certified by the exporter's seal. If a duplicate copy certified by the exporter's seal is submitted the original copy of it must be presented for validation at the point dossier submission;
- d) Authenticated duplicate copy or a duplicated copy certified by the exporter's seal of the purchasing contract for the medicinal material. If a duplicate copy certified by the exporter's seal is submitted the original copy of it must be presented for validation at the point of dossier submission;
- d) The documents required in point c and d of this clause shall not be required of non-commercial exportation of medicinal materials.



3. The documents required under this Article shall be submitted in 01 (one) set.

Article 60. Provisions for export licensing of controlled drugs for non commercial purpose

- 1. A controlled drug must be already licensed for marketing in Vietnam and fall into one of the following categories for it to be licensed for non commercial exportation:
- a) Be part of personal belongings of an organization, individual exiting the country, brought out under airway bills or as accompanied luggage for their own therapeutic use and not a controlled drug raw material;
- b) Exported for aid, humanitarian assistance;
- c) Left over from the stock that was licensed for importation in support of humanitarian medical services.
- 2. A drug must be licensed for exportation before it can be exported, unless it is of the category referred to in point a clause 1 of this Article and of a quantity not exceeding:
- a) a 07 day course in the case of narcotic drug at dosage given in the accompanied prescription;
- b) a 10 day course in the case of psychotropic, precursor drugs, at dosage given in the accompanied prescription;
- c) a 30 day course in the case of combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic substances, combination drugs containing precursors, toxic drugs, drugs on the list of drugs, substances banned from use in certain fields, sectors, at dosage given in the accompanied prescription.
- 3. Application dossier for export license for the drugs categorized in point a clause 1 of this Article:
- a) Application for exportation conforming to Form no. 07 in Appendix III of this Decree;
- b) Authenticated duplicate copy or a duplicate copy bearing the applicant's signature or duplicate copy bearing the applicant organization's seal of the drug prescription, outpatient medical booklet. These documents must show the following information: name, age of patient; drug 'name; strength or concentration and volume; quantity (or number of medication days); dosage; physician's full name, signature; address of the hospital, office where the physician practices'

If the duplicate copy bearing the applicant's signature or duplicate copy bearing the applicant organization's seal is submitted the original copy must be presented for validation at the point of dossier submission;

c) Duplicate copy of one of the following documents: Identity card, citizenship card or passport of the individual concerned, authenticated or bearing the signature of the applicant.

If a duplicate copy bearing the applicant's signature is submitted, the original copy of the document must be presented for validation at the point of dossier submission;

- d) The documents required in point b, c of this clause, if not in Vietnamese or English language, must be accompanied by a Vietnamese or English notarized translated version.
- 4. Application dossier for export license for the drugs categorized in point b clause 1 of this Article:
- a) Official letter in Vietnamese or English language applying for export license from the exporter;
- b) 03 copies of Export order conforming to Form no. 01 or 04 in Appendix III of this Decree;



- c) Original copy or authenticated duplicate copy of the letter authorizing the use of the drug for aid, humanitarian assistance purpose, issued by the competent authority of the importing country;
- d) Original copy of the still-valid Import license issued by the competent authority of the importing country in the case of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors;
- d) The documents required in point c and d of this clause if not in Vietnamese or English language must be accompanied by a notarized Vietnamese or English translated version. The documents must be consular legalized in accordance with legislation on consular legalization, except when there is an exemption provided for under applicable laws.
- 5. Application document for exportation for the drugs categorized in point c clause 1 of this Article:
- a) Official letter in Vietnamese or English language applying for export license from the exporter;
- b) 03 copies of Export order conforming to Form no. 01 or 04 in Appendix III of this Decree;
- c) Report on the quantity of the drug that has been consumed for humanitarian medical services, conforming to Form no. 08 in Appendix III of this Decree.
- 6. The documents required under clause 3, 4, 5 of this Article shall be submitted in 01 set.

Article 61. Criteria, dossier for exportation of controlled drugs to be used as display at exhibitions, trade fairs

- 1. Narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors shall only be licensed for exportation if meeting one of the following criteria:
- a) Produced in Vietnam, already or not yet licensed for marketing in Vietnam, be the subject of an import license issued by the competent authority of the importing country;
- b) Produced in a foreign country, already licensed for marketing in Vietnam and be the subject of an import license issued by the competent authority of the importing country.
- 2. Application dossier for export license of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors:
- a) 01 original copy of Export license conforming to Form no. 01 or 02 in Appendix III of this Decree;
- b) Original copy of the still-valid import license for the drug, drug raw material, issued by the competent authority of the importing country. The Import license, if not in Vietnamese or English language, must be accompanied by a Vietnamese or English notarized translated version. The import license must be consular legalized in accordance with legislation on consular legalization, unless an exemption for it is provided for under applicable laws;
- c) The documents required under this clause shall be submitted in 01 set.
- 3. The exportation of radioactive drugs, toxic drugs, toxic drug raw materials, drugs, pharmaceutical substances on the list of drugs, drug raw materials of the list of substances banned from use in certain fields, sectors, to be used as display at exhibitions, trade fairs, shall be carried out in accordance with legislation on temporary exportation/re-importation of goods.



Article 62. Criteria, dossier for exportation of controlled drugs for the purposes of clinical trial, bioequivalence study, bioavailability assessment, as samples for testing, scientific research, for drug registration

- 1. Narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors shall only be licensed for exportation if meeting one of the following criteria:
- a) Produced in Vietnam, already or not yet licensed for marketing in Vietnam, be the subject of an import license issued by the competent authority of the importing country;
- b) Produced in a foreign country, already licensed for marketing in Vietnam and be the subject of an import license issued by the competent authority of the importing country.
- 2. Application dossier for export license of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors:
- a) 01 original copy of Export license conforming to Form no. 01 or 02 in Appendix III of this Decree;
- b) Original copy of the still-valid import license for the drug, drug raw material, issued by the competent authority of the importing country. The Import license, if not in Vietnamese or English language, must be accompanied by a Vietnamese or English notarized translated version. The import license must be consular legalized in accordance with legislation on consular legalization, unless an exemption for it is provided for under applicable laws;
- c) Original copy of the letter certifying that the purpose of the importation, the quantity imported for the drug using establishment, is for clinical trial, bioequivalence study, bioavailability assessment, as samples for testing, scientific research, for drug registration at the importing country. The letter if not in Vietnamese or English language must be accompanied by a Vietnamese or English notarized translated version;
- d) The documents required under this clause shall be submitted in 01 set.
- 3. Radioactive drugs, toxic drugs, toxic drug raw materials, drugs, pharmaceutical substances on he list of drugs, pharmaceutical substances of the list of substances banned from use in certain fields, sectors, shall only be licensed for exportation if meeting one of the following criteria:
- a) Produced in Vietnam: already or not yet licensed for marketing in Vietnam;
- b) Produced in a foreign country: already licensed for marketing in Vietnam.
- 4. Application dossier for export licensing of radioactive drugs, toxic drugs, toxic drug raw materials, drugs, pharmaceutical substances on he list of drugs, pharmaceutical substances of the list of substances banned from use in certain fields, sectors:
- a) 01 original copy of Export license conforming to Form no. 04 or 05 in Appendix III of this Decree;
- b) Original copy of the letter certifying that the purpose of the importation, the quantity imported for the drug using establishment, is for clinical trial, bioequivalence study, bioavailability assessment, as samples for testing, scientific research, for drug registration at the importing country. The letter if not in Vietnamese or English language must be accompanied by a Vietnamese or English notarized translated version.

Article 63. Formalities and time limits for export licensing of controlled drugs, controlled medicinal materials of precious, rare, endemic species, breeds



- 1. Formalities and time limits for export licensing of controlled drugs, controlled medicinal materials of precious, rare, endemic species, breeds, shall be in conformance with the provisions of Article 57, 58, 59, point b, c clause 1 Article 60, clause 1 Article 61 and Article 62 of this Decree:
- a) Establishments applying for export licensing shall submit an application dossier in person or by post to Ministry of Health;
- b) Upon receipt of the dossier, Ministry of Health shall issue the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree;
- c) If there is no follow up request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue an export license within 10 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue the establishment a written notification to the effect within 07 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) Upon receipt of the follow up submission, Ministry of Health shall issue the establishment a Dossier receipt for it, using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If the follow up submission does not satisfy the requirements Ministry of Health shall issue the establishment a written notification to the effect in accordance with the provision of point d of this clause. If there is no further follow up request for revision, supplementation, Ministry of Health shall issue an export license in accordance with the provision of point c of this clause;
- e) Within 06 months from the date Ministry of Health issues the follow up notification, the applicant establishment must respond with dossier revision, supplementation accordingly. Past this time limit if the establishment fails to respond or past 12 months from the initial dossier submission if the supplemented dossier does not meet the requirements the submitted dossier shall become void.
- 2. Formalities and time limits for export licensing for the drugs categorized under point a clause 1 Article 60 of this Decree:
- a) Organizations, individuals applying for export license shall submit an application dossier either in person or by post to the Health Department at the same locality of the port of entry when they enter the country or at the locality where the patient is living, temporarily residing legally or where the organization is based;
- b) Upon receipt of the dossier, Health Department shall issue to the applicant organization, individual a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix I of this Decree;
- c) If there is no follow up request for dossier revision, supplementation, Health Department shall issue an export license within 07 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Health Department shall issue the applicant organization, individual, a written notification to the effect within 05 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) Upon receipt of the follow up submission, Ministry of Health shall issue the establishment a Dossier receipt for it, using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If the follow up submission does not satisfy the requirements Ministry of Health shall issue the establishment a written notification to the effect in accordance with the provision of point d of this clause. If there is no further follow up request for revision, supplementation, Ministry of Health shall issue an export license in accordance with the provision of point c of this clause;
- e) Within 03 months from the date Ministry of Health issues the follow up notification, the applicant establishment must respond with dossier revision, supplementation accordingly. Past this time limit if



the establishment fails to respond or past 04 months from the initial dossier submission if the supplemented dossier does not meet the requirements the submitted dossier shall become void.

- 3. Within 20 days from the date the export license is issued, Ministry of Health shall be responsible for publicizing on its web portal the information pertinent to the medicinal material that was licensed for exportation belonging to the List of controlled, precious, rare, endemic species breeds.
- 4. Export licenses, official letters authorizing the exportation shall be prepared using Form no. 09, 10, 11, 12 or 13 in Appendix III of this Decree.

Article 64. Regulating the exportation of drugs, drug raw materials

- 1. An export license for narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors, shall be issued for each consignment; the quantity of drugs, drug raw materials licensed for exportation shall not exceed the quantity stated on the Import license issued by the competent authority of the importing country.
- 2. An export license for medicinal materials on the List of controlled, precious, rare, endemic species, breeds shall be issued for each export consignment.
- 3. Narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, radioactive drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors, drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, medicinal materials on the List of controlled, precious, rare, endemic species, breeds shall only be exported through international ports of entry, except for the drugs categorized in point a clause 1 Article 60 of this Decree.
- 4. Manufacturers of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, shall be allowed to export the drugs, drug raw materials they themselves manufacture.
- 5. Exporters, importers of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors shall be allowed to export drugs, drug raw materials they themselves trade.
- 6. Individuals, organizations applying for non commercial exportation of controlled drugs under the provision of point a clause 1 Article 60 of this Decree shall be responsible for the origin, quality, safety, effectiveness of the drugs to be exported and to fulfill the requirements of the importing country.
- 7. Exporters of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors, for displaying at exhibitions, trade fairs, shall be responsible for reimporting them in their entirety at completion of such exhibitions, trade fairs.
- 8. With regard to the drugs allowed to be exported without a Ministry of Health-issued export license stipulated under clause 5 Article 60 of Pharmaceutical law, but for which the exporter wishes to obtain an Export license:
- a) Application dossier for export license shall comprise 03 original copy of Export order conforming to Form no. 14 in Appendix III of this Decree and a duplicate copy of the exporter's Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business, authenticated or certified by the exporter's seal;



b) Formalities for export license shall be undertaken in accordance with the provision of clause 1 Article 63 of this Decree.

Section 2 IMPORTATION OF DRUGS NOT YET LICENSED FOR MARKETING IN VIETNAM

Article 65. Criteria, application dossier for import license of drugs containing pharmaceutical substances not yet licensed for marketing in Vietnam, drugs containing medicinal materials used for the first time in Vietnam

- 1. The drugs shall only be licensed for importation when fulfilling the following criteria:
- a) Being licensed for marketing in one of the following countries: Manufacturing country, reference country among the International council for harmonization of technical requirements for pharmaceutical for human use (ICH) member countries or Australia;
- b) For the treatment of life threatening diseases, social diseases, dangerous and newly emerging epidemic diseases as declared by the Minister of Health;
- c) Drugs for which the clinical data on safety, effectiveness according to the Minister of Health's requirements for registration is adequately available. For vaccines, the results of a clinical trial conducted in Vietnam in conformance with the Minister of Health's stipulations shall also be required;
- 2. Application dossier for import license:
- a) 3 original copies of import order conforming to Form no. 7, 8, 9 or 10 in Appendix III of this Decree;
- b) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of pharmaceutical product;
- c) Duplicate copy of the manufacturer's quality specification and test method for the drug, certified by the importer's seal;
- d) 01 set of original copy of specimen labels and package insert of the drug in actual use in the country issuing the certificate of pharmaceutical product, except when they are already attached to Certificate of pharmaceutical product;
- đ) 02 sets of mock-up label intended to be used for marketing the product in Vietnam, enclosed with the Vietnamese language package insert, certified by the importing establishment's seal;
- e) Clinical data on safety and effectiveness in accordance with the Minister of Health's requirements for drug registration. For vaccines, the results of a clinical trial conducted in Vietnam in conformance with the Minister of Health's stipulations shall also be required;
- g) Report on trading results with regard to the import drugs being narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors, drugs on to the List of drugs, pharmaceutical substances belonging to the List of substances banned from use in certain sectors, fields, conforming the Form no. 18 in Appendix III of this Decree;
- h) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of good manufacturing practice of all establishments participating to the manufacture of the import drugs where the manufacture of such drugs involves several establishments;
- i) Authenticated duplicate copy or duplicate copy certified by the exporter's seal of Permit for radiation work of the exporter in the case of exporting radioactive drugs. If a duplicate copy certified by the importer's seal is submitted the original copy must be presented for validation.
- 3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 66. Criteria, application dossier for import license of drugs containing pharmaceutical substances already licensed for marketing in Vietnam but [the supply of such drugs] not yet adequately meeting therapeutic demand and drugs containing pharmaceutical substances already used for drug manufacture in Vietnam but [the supply of] such drugs not yet adequately meeting therapeutic demands

1. The drugs shall only be allowed for importation when fulfilling the following criteria:



- a) Belonging to the List issued by the Minister of Health of drugs [the supply of which] not yet adequately meeting therapeutic demand;
- b) Being licensed for marketing in one of the following countries: Manufacturing country, a reference country among ICH member countries or Australia.
- 2. Application dossier for import license:
- a) 3 original copies of import order conforming to Form no. 15, 16 or 17 in Appendix III of this Decree:
- b) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of pharmaceutical product;
- c) Quality document in conformance with the Minister of Health's stipulations regarding the adoption of ASEAN common technical dossier (ACTD) in drug registration;
- d) 01 set of original copy of specimen label and package insert of the drug in actual use in the country issuing the Certificate of pharmaceutical product, except when they are already attached to Certificate of pharmaceutical product;
- đ) 02 sets of mock-up label intended to be used for marketing the product in Vietnam, enclosed with the Vietnamese language package insert, certified by the importer's seal;
- e) Clinical document in the case of drugs required clinical document submission according the Minister of Health's stipulations regarding the adoption of ACTD in drug registration;
- g) With regard to traditional drugs involving a new combination of medicinal materials already used for drug manufacture in Vietnam, there must be a full clinical dossier demonstrating safety and effectiveness as required under Article 89 of Pharmaceutical law and documentation proving that the drugs are processed, prepared or assembled according to traditional medicine theories.
- h) Report on trading results with regard to the import drugs being narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors, drugs on to the List of drugs, pharmaceutical substances belonging to the List of substances banned from use in certain sectors, fields, conforming the Form no. 18 in Appendix III of this Decree;
- i) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of good manufacturing practice of all establishments participating to the manufacture of the import drugs where the manufacture of such drugs involves several establishments;
- k) Authenticated duplicate copy or duplicate copy certified by the exporter's seal of Permit for radiation work of the exporter in the case of exporting radioactive drugs. If a duplicate copy certified by the importer's seal is submitted the original copy must be presented for validation.
- 3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 67. Criteria, application dossier for import license of drugs to support emergency requirements in national defence, security, prevention and combating epidemics, mitigation of consequences of natural disasters, calamities

- 1. The drugs shall only be licensed for importation if they are already licensed for marketing in at least one country and falling into one of the following categories:
- a) Drugs that are requested for importation by Ministry of Defence for emergency response to national defence requirements;
- b) Drugs that are requested for importation by Ministry of Public Security for emergency response to security requirements;
- c) Drugs that are approved for importation for emergency response to epidemics prevention and combatting, mitigation of consequences of natural disasters, calamities.
- 2. Application for import license:
- a) 03 original of import order conforming to Form no. 15, 16 or 17 in Appendix III of this Decree;
- b) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of pharmaceutical product or certification by the exporting country's competent authority that the drug has been licensed for marketing in at least one country;
- c) Original or duplicate copy, certified by the competent authority's seal, of the letter requesting or approving the importation from the respective competent authority in accordance with the provision of point a, b or c clause 1 of this Article, reflecting the following: Active ingredient in the case of chemo pharmaceutical drugs or name of medicinal materials in the case of medicinal material drugs



and traditional drugs, dosage form, concentration of strength of pharmaceutical substances in the case of chemo pharmaceutical drugs or quantity of medicinal materials in the case of medicinal material drugs and traditional drugs, package form, manufacturer, manufacturing country of the drug.

3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 68. Criteria, application dossier for import license of drugs supporting special therapeutic requirements

- 1. The drugs shall only be licensed for importation when fulfilling one of the following criteria:
- a) Having superior therapeutic effectiveness relative to the drugs being marketed in Vietnam or for which there is no substitutable drugs; already licensed for marketing in the manufacturing country or a reference country among ICH member countries or Australia, of which clinical data demonstrating safety, effectiveness according to the Minister of Health's stipulations are adequately available and being recommended for use by the Advisory council for marketing registration certificate of drugs, drug raw materials.
- b) Drugs for use in medical emergency service, as antidote, which do not contain the same active ingredients and are not of the same route of administration with those currently available on the market.
- c) Vaccine for use in certain special cases at limited quantity decided upon by the Minister of Health on the basis of availability of data demonstrating the vaccine's quality, effectiveness, safety.
- 2. Application dossier for import license of the drugs stipulated in point a clause 1 of this Article:
- a) 03 original copies of import order conforming to Form no. 15, 16 or 17 in Appendix III of this Decree:
- b) Clinical data on safety and effectiveness in accordance with the Minister of Health's requirements for drug registration. For vaccines, the results of a clinical trial conducted in Vietnam in conformance with the Minister of Health's stipulations shall also be required;
- c) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of pharmaceutical product;
- d) Duplicate copy of the manufacturer's quality specification and test method for the drug, certified by the importer's seal;
- d) 01 set of original specimen of labels and package insert of the drug in actual use in the country issuing the certificate of pharmaceutical product, except when they are already attached to Certificate of pharmaceutical product;
- e) 02 sets of mock-up label intended to be used for marketing the product in Vietnam, enclosed with the Vietnamese language package insert, certified by the importer's seal;
- g) Drug trading report with regard to the drugs to be imported being narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors, drugs containing pharmaceutical substances on the list of substances banned from use in certain sectors, fields, conforming the Form no. 18 in Appendix III of this Decree;
- h) Report on trading results with regard to the import drugs being narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors, drugs on to the List of drugs, pharmaceutical substances belonging to the List of substances banned from use in certain sectors, fields, conforming the Form no. 18 in Appendix III of this Decree;
- i) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of good manufacturing practice of all establishments participating to the manufacture of the import drugs where the manufacture of such drugs involves several establishments;
- k) Authenticated duplicate copy or duplicate copy certified by the exporter's seal of Permit for radiation work of the exporter in the case of exporting radioactive drugs. If a duplicate copy certified by the importer's seal is submitted the original copy must be presented for validation.
- 3. Application dossier for import license of the drugs stipulated in point b, c clause 1 of this Article
- a) 03 original copies of import order conforming to Form no. 15, 16 or 17 in Appendix III of this Decree:
- b) Documents demonstrating the quality, safety, effectiveness of the vaccines to be imported;



- c) Original copy of the letter signed off by the medical service establishment's head, stamped with the establishment's seal, providing the rationale for the import licensing request, projected number of patients in need of the drugs; respective quantity in demand and an undertaking to assume responsibility for any possible issues arising from the use of the drugs to be imported; the letter must be accompanied by the original or a duplicate copy certified by the medical service establishment's seal; Minutes of the meeting of the Formulary and therapeutics council regarding the necessity to import the drugs. This Minutes shall be not be required of immunization service establishments having no Formulary and therapeutics council;
- d) The list of drugs requested for importation by the medical service establishment conforming to Form no. 19, 20 or 21 in Appendix III of this Decree;
- đ) Report of the medical service establishment covering the following information: Quantity of the drugs that have been used, therapeutic effectiveness (except for vaccines), safety of the drugs conforming to Form no. 22 in Appendix III of this Decree;
- e) Original copy of the written undertaking by the foreign manufacturer assuring the quality safety, effectiveness the vaccines, biologicals it supplies to Vietnam, conforming to Form no. 23 in Appendix III of this Decree;
- g) Duplicate copy certified by the importer's seal of the Power of attorney or Seller permit or Certification of partnership. The content of the document shall be in conformance with the provision of point d clause 15 Article 91 of this Decree.

If unable to provide the documents, the importer must submit an explanatory letter for the Minister of Health's consideration.

4. The documents required in clause 2, 3 of this Article shall be submitted in 01 set.

Article 69. Criteria, application dossier for import license of orphan drugs

- 1. The drugs shall only be allowed for importation when fulfilling the following criteria:
- a) Belonging to the List of orphan drugs;
- b) Already licensed for marketing in at least one country.
- 2. Application dossier for import license:
- a) 3 original copies of import order conforming to Form no. 7, 8, 9 or 10 in Appendix III of this Decree:
- b) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of pharmaceutical product;
- c) Duplicate copy of the manufacturer's quality specification and test method for the drug, certified by the importer's seal;
- d) 01 set of original copy of specimen label and package insert of the drug in actual use in the country issuing the certificate of pharmaceutical product, except when they are already attached to Certificate of pharmaceutical product;
- đ) 02 sets of mock-up label intended to be used for marketing the product in Vietnam, enclosed with the Vietnamese language package insert, certified by the importing establishment's seal;
- e) Report on trading results with regard to the import drugs being narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors, drugs on to the List of drugs, pharmaceutical substances belonging to the List of substances banned from use in certain sectors, fields, conforming the Form no. 18 in Appendix III of this Decree;
- g) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of good manufacturing practice of all establishments participating to the manufacture of the import drugs if the manufacture of such drugs involves several establishments; unless the Certificate of pharmaceutical product already certifies good manufacturing practice conformity for all establishments involved;
- h) Authenticated duplicate copy or duplicate copy certified by the exporter's seal of Permit for radiation work of the exporter in the case of exporting radioactive drugs. If a duplicate copy certified by the establishment's seal is submitted the original copy must be presented for validation.
- 3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 70. Criteria, application dossier for import license of drugs of the same trade name, pharmaceutical ingredient composition, strength or concentration, dosage form with an



originator drug already licensed for marketing in Vietnam, that are manufactured by the same manufacturer with the originator drug or a delegated manufacturer, priced lower than the originator drug being marketed in Vietnam

- 1. The drugs shall only be allowed for importation when fulfilling the following criteria:
- a) Meeting the provisions of point d Clause 2 Article 60 of Pharmaceutical law;
- b) The drugs' intended wholesale price is at least 20% lower than the bid winning price of the originator drug that was licensed for marketing in Vietnam;
- c) Being licensed for marketing in and exported to Vietnam from the manufacturing country, or a reference country among ICH member countries or Australia;
- d) Not being radioactive drugs, vaccines or biologicals.
- 2. Application dossier for import license:
- a) 03 original copies of import license conforming to Form no. 15, 16 or 17 inn Appendix III of this Decree:
- b) Undertaking by the importing establishment pertaining to quality integrity of the drug and notification of the drug's intended selling price;
- c) Documentation proving the drug is legally marketed in the manufacturing country or a reference country;
- d) 01 set of original copy of specimen label and package insert of the drug as it is being marketed in the exporting country, certified by the importer's seal
- d) 02 sets of supplementary label and package insert in Vietnamese language, certified by the importer's seal. The content of the Vietnamese language package insert must be consistent with that approved by Ministry of Health for the originator drug already licensed for marketing in Vietnam.
- 3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 71. Criteria, application dossier for import license of drugs to support State health programs

- 1. The drugs shall only be licensed for importation when fulfilling the following criteria:
- a) Being approved by the competent authority as drugs for the service of State health programs;
- b) Being licensed for marketing in one of the following countries: Manufacturing country, a reference country among ICH member countries or Australia.
- 2. Application dossier for import license:
- a) 3 original copies of import order conforming to Form no. 15, 16 or 17 in Appendix III of this Decree;
- b) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of pharmaceutical product;
- c) Quality document in conformance with the Minister of Health's stipulations regarding the adoption of ASEAN common technical dossier (ACTD) in drug registration;
- d) Clinical document in the case of drugs required clinical document submission according the Minister of Health's stipulations regarding the adoption of ACTD in drug registration;
- d) 01 set of original copy of specimen labels and package insert of the drug in actual use in the country issuing the Certificate of pharmaceutical product, except when they are already attached to Certificate of pharmaceutical product;
- e) 02 sets of mock-up label intended to be used for marketing the product in Vietnam, enclosed with the Vietnamese language package insert, certified by the importer's seal;
- g) Original or authenticated duplicate copy of the competent authority's letter approving the use of the drug in State health programs;
- h) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of good manufacturing practice of all establishments participating to the manufacture of the import drugs where the manufacture of such drugs involves several establishments;
- i). Authenticated duplicate copy or duplicate copy certified by the exporter's seal of Permit for radiation work of the exporter in the case of exporting radioactive drugs If a duplicate copy certified by the importer's seal is submitted the original copy must be presented for validation.
- 3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.



Article 72. Criteria, application dossiers for import license of donated, humanitarian assistance drugs

- 1. The drugs shall only be licensed for importation when simultaneously fulfilling the following criteria:
- a) Being licensed for marketing in the manufacturing country or a reference country amongst ICH member countries or Australia;
- b) Responding to the actual needs of the assistance recipient entities;
- c) Not being radioactive drugs, vaccines or biologicals.
- 2. Application dossier for import license:
- a) Official letter from the importer requesting import license accompanied by the List of donated, humanitarian assistance drugs conforming to Form no. 24, 25 or 26 in Appendix III of this Decree;
- b) Original copy of the letter of the entity receiving the donation, humanitarian assistance, specifying the quantity of each type of drugs to be received and undertaking to use the drugs for the right purpose, on the right target beneficiaries;
- c) Original copy or authenticated duplicate copy of the competent regulatory authority approving the use of the drugs for State health programs with regard to foreign assistance drugs to be used in programs, projects;
- d) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of pharmaceutical product;
- đ) Quality document in conformance with the Minister of Health's stipulations regarding the adoption of ASEAN common technical dossier (ACTD) in drug registration;
- e) Clinical document in the case of drugs required clinical document submission according the Minister of Health's stipulations regarding the adoption of ACTD in drug registration;
- g) 01 set of original copy of specimen labels and package insert of the drug in actual use in the country issuing the Certificate of pharmaceutical product, except when they are already attached to Certificate of pharmaceutical product;
- h) 02 sets of mock-up label intended to be used for marketing the product in Vietnam, enclosed with the Vietnamese language package insert, certified by the importer's seal;
- i) Original or authenticated duplicate copy of Certificate of good manufacturing practice of all establishments participating to the manufacture of the import drugs where the manufacture of such drugs involves several establishments;
- k). Authenticated duplicate copy or duplicate copy certified by the exporter's seal of Permit for radiation work of the exporter in the case of exporting radioactive drugs If a duplicate copy certified by the importer's seal is submitted the original copy must be presented for validation.
- 3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 73. Criteria, application dossier for import license of drugs to be used in clinical trials, bioequivalence studies, bioavailability assessments, as samples for testing, research study

- 1. The drugs shall only be licensed for importation if falling into one of the following categories:
- a) For use in clinical trials in Vietnam under protocols already approved by the Minister of Health according to the provision of clause 1 Article 94 of Pharmaceutical law;
- b) For use in bioequivalence studies in Vietnam under protocols already approved by the Minister of Health according to the provision of clause 1 Article 100 of Pharmaceutical law;
- b) For use as reference standards in bioequivalence studies; if the reference standard is a new drug, it shall be used exclusively for the study according to the already approved protocol under clause 1 Article 100 of Pharmaceutical law;
- c) For use in testing, validation at drug manufacturing establishments or drug testing, validating establishments;
- d) For use in tests, assays at testing, quality control establishments
- đ) For use in scientific research studies other than the purposes outlined in point a, b and c of this clause.
- 2. Application dossier for import license:
- a) 03 original copies of import order conforming to Form no. 15, 16 and 17 in Appendix III of this Decree;



- b) Original or authenticated duplicate copy of approval letter from the relevant competent authority or organization in the case of drugs stipulated in point a, b and đ clause 1 of this Article;
- c) Original or authenticated duplicate copy of the approved protocol for bioequivalence study according to Article 100 of Pharmaceutical law with regard to new drugs referred to in point c clause 1 of this Article;
- d) Explanatory document certified by the exporter's seal regarding the importation purpose, quantity and undertaking to use the drug for the intended purpose;
- d) Document from the importing establishment explaining the importation purpose, quantity and undertaking to use them for the intended purpose;
- e) Authenticated duplicate copy or duplicate copy certified by the importer's seal of Permit for radiation work of the exporter in the case of exporting radioactive drugs. If a duplicate copy certified the establishment's seal is submitted the original copy must be presented for validation.
- 3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 74. Criteria, application dossier for import license of drugs to be used as displays at exhibition, trade fairs

- 1. Application dossiers for import license of combination drugs containing narcotic substances, combination drugs containing psychotropic substances, combination drugs containing precursors for displaying at exhibitions, trade fairs relating to medicine, pharmacy, medical equipment shall comprise:
- a) 01 original copy of Import order conforming to Form no. 16 in Appendix III of this Decree;
- b) Undertaking by the importer regarding the re-exportation of the drugs in its entirety at completion of the exhibition, trade fair.
- 2. The documents required in clause 1 of this Article shall be submitted in 01 set.
- 3. Drugs that do not fall into the categories listed in clause 1 of this Article shall only be imported when simultaneously meeting the following criteria:
- a) Used as displays at exhibitions, trade fairs relating to medicine, pharmacy, medical equipment;
- b) Not being narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, radioactive drugs.
- 4. The importation of drugs for display at exhibitions, trade fairs must be carried out in compliance with provisions of the laws regarding temporary importation, re-exportation of goods.

Article 75. Criteria, application dossier for import license of drugs of non-commercial purpose under point I clause 2 Article 60 of Pharmaceutical law

- 1. The drugs shall be licensed for non-commercial importation if falling into one of the following categories:
- a) Being part of travelers' personal luggage brought in under airway bills or as accompanied luggage for their own therapeutic use.
- a) Not being narcotic drugs, psychotropic drugs, precursors and being part of inbound belongings of foreign diplomatic missions, international organizations in Vietnam or Vietnam diplomatic missions, organizations in foreign countries and the individuals working at these missions, organizations or organizations introduced by Vietnam diplomatic representative agencies; Vietnam diplomatic missions to foreign countries.
- 2. An import license must be obtained for the drugs stipulated in Clause 1 of this Article, except the following cases:
- a) The quantity of drugs to be imported does not exceed that required for a 07 day course in the case of narcotics and for a 10 day course in the case of psychotropic, precursor drugs, at dosage given the accompanied prescription;
- b) The drugs to be imported shall not be narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, of a total import value of not more than 200 (two hundred) USD (USS Dollars) (calculated using the going interbank exchange rate at customs clearance point) at each import time and not to be imported more than 03 times a year for each organization, individual.

With regard to the drugs that are to be used for the treatment of patients suffering from diseases on the List of life threatening diseases stipulated in Decree no. 134/2016/NĐ-CP dated 01 September 2016 of the Government detailing some articles and implementation measures for the Law on export import



tax, the total customs value allowable shall be not more than 10,000,000 (ten million) đồng per import time and not more than 04 import times per year per person.

- 3. Application dossier for import license:
- a) Application for drug importation conforming to Form no. 27 in Appendix III of this Decree;
- b) Undertaking by the individual, organization to assume responsibility with regard to the original and quality of the drug to be imported;
- c) Authenticated duplicate copy or a duplicate copy bearing the applicant's signature or duplicate copy bearing the applicant organization's seal of the drug prescription, outpatient medical booklet. These documents must show the following information: name, age of patient; drug 'name; strength or concentration and volume; quantity (or number of medication days); dosage; physician's full name, signature; address of the hospital, office where the physician practices'

If the duplicate copy bearing the applicant's signature or duplicate copy bearing the applicant organization's seal is submitted the original copy must be presented for validation at the point of dossier submission.

For the drugs stipulated in point b clause 1 of this Article, the documents listed in this point shall not be required

d) Authenticated duplicate copy or a duplicate copy bearing the applicant's signature of one of the following documents: Identification card, citizenship card or passport of the applicant if the importer is an individual.

If the duplicate copy bearing the applicant's signature or duplicate copy bearing the applicant organization's seal is submitted the original copy must be presented for validation at the point of dossier submission

4. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 76. Documentation requirements for import license application dossier

- 1. With regard to the drugs to be imported under the provisions of Article 65, 66, 69, 71, 72 and point a clause 1 Article 68 of this Decree, a separate import order must be prepared for each individual drug, except when they have in common the following elements:
- a) Drug name;
- b) Dosage form and route of administration;
- c) Concentration or strength of pharmaceutical substances in the case of drugs of liquid and semi solid form:
- d) Quality specification;
- đ) Shelf life;
- e) Name and address of manufacturer.
- 2. The documents constituting the dossier if not in Vietnamese or English language must be accompanied by a notarized Vietnamese or English translated version.
- 3. The following documents must be consular legalized in accordance with legislation on consular legalization, except when there is an exemption provided for under applicable laws:
- a) Certificate of pharmaceutical product;
- b) Document proving that the drug is legally marketed in the manufacturing country or a reference country;
- c) Certificate of good manufacturing practice for pharmaceutical products;
- d) Label and package insert of the drug in actual circulation at the country issuing the Certificate of pharmaceutical product.
- 4. Requirements specific to Certificate of pharmaceutical product, except in the case of drugs imported to respond to emergencies in national defense, public security, fighting against epidemics, mitigating natural disasters, calamities stipulated under Article 67 of this Decree:
- a) Meeting the requirements of clause 2, 3 and 6 of this Article;
- b) Bearing the signature, name, position of the signing person; date of issuance and seal of the competent authority for the issuance of Certificate of pharmaceutical product of the exporting country;
- c) The signature, name, position of the signing person and the seal of the competent authority for the issuance of Certificate of pharmaceutical product of the issuing country must be certified by a



diplomatic representative mission, consular agency or other agencies delegated to perform consular function for the issuing country;

- d) Certificate of pharmaceutical product used in the consular notarization must be the original copy;
- d) There must be a certification that the drug is licensed and marketed in the country issuing the Certificate of pharmaceutical product;
- e) For drugs the manufacture of which involves participation from several different manufacturing establishment the Certificate of pharmaceutical product must state the name, address, role of each individual establishment;
- g) The Certificate must be in conformance with World Health Organization's model form in use under the Certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce
- 5. Requirements regarding the certification of specimens of label and package insert of the drugs as they are in actual circulation in the country issuing the Certificate of pharmaceutical product; except for the drugs having the same trade name, active ingredient composition, strength or concentration, dosage form with those of a brand name licensed for marketing in Vietnam, being manufactured by the same manufacturer of the originator drug or a delegated manufacturer, priced lower than the imported brand name being marketed in Vietnam stipulated under Article 70 of this Decree:
- a) Meeting the provision of clause 3 of this Article;
- b) Specimen of label and package insert bearing the seal of the state competent authority issuing the Certificate of pharmaceutical product of the issuing country;
- c) The specimen of label and package insert used in the consular notarization but be the original copy.
- 6) Legal documents constituting the dossier must be still valid at the point of dossier submission as recorded on the Dossier receipt.

Article 77. Formalities and time limits for import licensing for drugs not yet licensed for marketing in Vietnam

- 1. Import licensing for drugs categorized under Article 65, 66, 69, 71, 72 and point a clause 1 Article 63 of this Decree:
- a) Establishments applying for import license shall submit an application dossier in person or by post to Ministry of Health;
- b) Upon receipt of an application dossier for import license, Ministry of Health shall issue the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix III of this Decree;
- c) If there is no follow up request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue an import license on the basis of dossier evaluation, consultation of the Advisory council for certificate of marketing registration of drugs, drug raw materials, within 60 days from the date recorded on Dossier receipt to the cases not requiring clinical data, documents proving similarity with a reference biological or within 90 days from the date recorded on Dossier receipt to the cases that do require these data or documents;
- d) If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue to the applicant establishment a written notification to the effect within 60 days from the date recorded on Dossier receipt in the cases not requiring clinical data, documents proving similarity to a reference biological or within 90 days from the date recorded on Dossier receipt in the cases requiring these data or documents;
- d) Upon receipt of the follow up submission, Ministry of Health shall issue a Receipt of follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If the follow up submission fails to address the requirements, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment in accordance with the provision of point d of this clause. If there is no [further] follow up request, Ministry of Health shall issue an import license in accordance with the provision of point c of this clause;
- e) Within 06 months from the date Ministry of Health issues the follow up notification, the applicant establishment must respond with dossier revision, supplementation accordingly. Past this time limit if the establishment fails to respond or past 12 months from the initial dossier submission if the supplemented dossier does not meet the requirements the submitted dossier shall become void.
- g) With respect to the drugs to be imported for use in humanitarian medical services already approved by the competent authority but for which the documents set out in point c, d, đ, e, g or i clause 2



Article 72 of this Decree are not available for submission but such drugs are necessary for therapeutic purpose, the Minister of Health shall consider and make decision on the basis of consultation with the Advisory council on the issuance of certificate of marketing registration of drugs.

- 2. Import licensing for the drugs to be imported under the provisions of Article 67 of this Decree:
- a) Establishments applying for import license shall submit an application dossier in person or by post to Ministry of Heath;
- b) Upon receipt of an application dossier for import license, Ministry of Health shall issue the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix III of this Decree;
- c) If there is no follow request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue an import license within 03 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment within 03 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) Upon receipt of the follow up submission, Ministry of Health shall issue a Receipt of follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If the follow up submission fails to address the requirements, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment in accordance with the provision of point d of this clause. If there is not [further] follow up request, Ministry of Health shall issue an import license in accordance with the provision of point c of this clause;
- e) If the applicant establishment is unable to provide the documents required in point b clause 2 Article 67 of this Decree but the drug subject of the import application is necessary for disease prevention and treatment demand, the Minister of Health shall consider, make decision on the basis of the undertakings from relevant Ministries
- 3. Import licensing for the drugs to be imported under the provisions of Article 70, 73 clause 1 Article 74 and point b, c clause 1 Article 68 this Decree:
- a) Establishments applying for import license shall submit an application dossier in person or by post to Ministry of Heath;
- b) Upon receipt of an application dossier for import license, Ministry of Health shall issue the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix III of this Decree;
- c) If there is no follow request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue an import license within 15 days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment within 15 days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) Upon receipt of the follow up submission, Ministry of Health shall issue a Receipt of follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If the follow up submission fails to address the requirements, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment in accordance with the provision of point d of this clause. If there is not [further] follow up request, Ministry of Health shall issue an import license in accordance with the provision of point c of this clause;
- e) Within 06 months from the date Ministry of Health issues the follow up notification, the applicant establishment must respond with dossier revision, supplementation accordingly. Past this time limit if the establishment fails to respond or past 12 months from the initial dossier submission if the supplemented dossier does not meet the requirements the submitted dossier shall become void.
- 4. Import licensing for the drugs to be imported under the provisions of Article 75 of this Decree:
- a) Organizations, individuals applying for import license shall submit an application dossier in person or by post to the local Health Department at the locality where the port of entry through which they undertake immigration formalities is located or where the patient is living or legally temporarily residing or where the organization has office;
- b) Upon receipt of an application dossier for import license, Health Department shall issue the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix III of this Decree;
- c) If there is no follow request for dossier revision, supplementation, Health Department shall issue an import license within 07 working days from the date recorded on Dossier receipt;



- d) If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Health Department shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment within 07 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) Upon receipt of the follow up submission, Health Department shall issue a Receipt of follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If the follow up submission fails to address the requirements, Health Department shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment in accordance with the provision of point d of this clause. If there is not [further] follow up request, Health Department shall issue an import license in accordance with the provision of point c of this clause;
- e) Within 03 months from the date Health Department issues the follow up notification, the applicant establishment must respond with dossier revision, supplementation accordingly. Past this time limit if the establishment fails to respond or past 14 months from the initial dossier submission if the supplemented dossier does not meet the requirements the submitted dossier shall become void.
- 5) Within 10 working days from the issuance date import licenses under the provisions of Article 65, 66, 67, 68, 69 of this Decree, Ministry of Health shall be responsible to publicize relevant information on its web portal in accordance with the provision of clause 6 Article 60 of Pharmaceutical law.
- 6. Ministry of Health shall be responsible for publicizing on its web portal information pertinent to the drugs to be used in medical emergency service, as antidote and vaccines to be used in certain special cases at limited quantity that were licensed for importation under the provision of point b, c clause 1 Article 68 of this Decree covering information on the importer, manufacturer, the quantity of drugs licensed for importation, drug name, dosage form, route of administration, concentration or strength of pharmaceutical substances, import license number, issuance date, medical services and immunization service establishment requiring the drugs.
- 7. Import license, official letter licensing the importation shall be prepared using Form no. 28, 29, 30, 31 or 32 in Appendix III of this Decree.

Article 78. Regulating the importation of drugs not yet licensed for marketing in Vietnam

- 1. Drugs containing pharmaceutical substances for which a Certificate of marketing registration gas not been granted, drugs containing medicinal materials used for the first time in Vietnam, orphan drugs licensed for importation under the provision of Article 65 and Article 69 of this Decree shall only be supplied to medical service establishments.
- 2. The Minister of Health shall determine whether a drug meets the criteria in point a clause 1 Article 68 of this Decree or not on the basis of the request of medical service establishments and advice of the Advisory council on the issuance of certificate of marketing registration for drugs, drug raw materials
- 3. Regarding the drugs for use in for medical emergency service, as antidote and vaccines for use in certain special cases at limited quantity that are licensed for importation under point b, c, clause 1 Article 68 of this Decree:
- a) The drugs shall be supplied exclusively to medical service establishments, immunization service establishments requesting for importation of such drugs. Such medical service establishments, immunization service establishments shall be responsible for informing users, patients or patients' family that the drugs are licensed for importation but legal and technical documentation on them are not available. The drugs shall only be administered after a consent from the users, patients or patients' family is obtained.
- b) Importers of, establishments using the drugs stipulated in point a of this clause shall be allowed to sell or transfer such drugs to other medical service establishments, immunization service establishments. The establishments receiving the transfer of such drugs must have available the documents stipulated in point c, d clause 3 Article 68 of this Decree and shall be responsible to uphold the provisions of point a of this clause.
- 4) Before being placed on the market, the lot of drug having the same trade name, active ingredient composition, strength or concentration, dosage form with those of an originator drug already licensed for marketing in Vietnam, that are produced by the same manufacturer or a delegated manufacturer, at a price lower that of the originator drug being marketed in Vietnam, which was imported under the provision of Article 70 of this Decree, must be quality tested by a drug, drug raw material testing



agency of the state against the same quality specification of the originator drug that was licensed for marketing in Vietnam.

- 5. Drugs that are licensed for importation for the use in State health programs, for the use of clinical trial, research studies, testing assaying must be used for the intended purpose, on the correct target recipients.
- 6. Controlled drugs that are licensed for marketing to support humanitarian medical services, if not used up must be re-exported by the establishment in accordance with the provision of clause 5 Article 60 of this Decree, not to be used for other purposes.
- 7. Drugs that are licensed for importation for displaying at exhibitions, trade fairs relating to medicine, pharmacy, medical equipment under the provision of Article 74 of this Decree must be reexported in its entirety at completion of such exhibition, trade fair and not to be used, marketed in Vietnam.
- 8. Individuals, organizations applying for noncommercial importation of drugs under the provision of Article 75 of this Decree shall be responsible for the origin and quality of the drugs imported.

Section 3

IMPORTATION OF CONTROLLED DRUGS ALREADY LICENSED FOR MARKETING IN VIETNAM, CONTROLLED DRUG RAW MATERIALS

Article 79. Application dossier for import license of controlled drugs already licensed for marketing in Vietnam

Application dossiers for import license for narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors, radioactive drugs, toxic drugs, drugs on the List of drugs, pharmaceutical substances belonging to the List of substances banned from use in certain sectors, fields, subject of a still valid Certificate of marketing registration, shall comprise the following documents:

- 1. 01 original copy of Import order conforming to Form no. 33 or 34 in Appendix III of this Decree;
- 2. Report on the trading results of the imported drugs conforming to Form no. 18 in Appendix III of this Decree; except for toxic drugs
- 3. Duplicate copy of Permit for radiation work of the exporter, certified by the exporter's seal in the case of importing radioactive drugs. If a duplicate copy certified the exporter's seal is submitted the original copy must be presented at the point of dossier submission for validation.
- 4. The documents specified in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 80. Application dossier, provisions for import licensing of controlled drug raw materials

- 1. Application dossier for import license of controlled drug raw materials:
- a) 01 original copy of Import order conforming to Form no. 35 or 36 in Appendix III of this Decree;
- b) Duplicate copy of the manufacturer's quality specification and test method, certified by the importer's seal;
- c) Duplicate copy of Manufacturer's license of the drug raw material's manufacturer issued by the competent authority of the foreign country. The Manufacturer's license must be consular legalized in accordance with legislation on consular legalization, except where an exemption is provided for under applicable legislation;
- d) Report on the usage of the drug raw material conforming to For no, 37 in Appendix III of this Decree, except for importation of toxic raw materials for drug manufacture, report on the trading results of drug raw materials conforming to Form no. 38 in Appendix III of this Decree, except toxic raw materials for drug manufacture;



- d) Production plan, usage plan of the raw material subject of the import licensing application and trading plan for the finished products produced from the raw material subject of the import licensing application, except for importation of toxic raw materials for drug manufacture;
- e) The documents set out in point b and c of this clause shall not be required of raw materials imported for testing, research studies; drug raw materials already licensed for marketing in Vietnam or belonging to the List of pharmaceutical substances, excipients semi-finished products for the manufacture, according to registration dossier, of drugs already licensed for marketing in Vietnam;
- g) Original copy of letter from the exporter providing the reasons of the import licensing application, the quantity of the raw material to be imported and undertaking to use them for the intended purpose in the case of importing drug raw materials for testing, research studies;
- h) Importation of controlled drug raw materials not yet licensed for marketing in Vietnam or not belonging to the List of pharmaceutical substances, excipients, semi-finished products for the manufacture, according to registration dossier, of drugs already licensed for marketing in Vietnam for compounding per prescription at drugstores, medical service establishments for disease prevention and combatting, shall require in addition a request letter from the compounding establishment conforming to Form no. 39 in Appendix III of this Decree.
- 2. The documents required in point b, c clause 1 of this Article if not in Vietnamese or English language must be accompanied by a notarized Vietnamese or English translated version.
- 3. The documents required under clause 1, 2 of this Article shall be submitted in 01 set.
- 4. Drug raw materials that are narcotic pharmaceutical substances, psychotropic pharmaceutical substances, drug precursors shall not be licensed for importation for the purpose of exhibition, trade fair displaying.
- 5. Importation of toxic drug raw materials, pharmaceutical substances on the List of drugs, pharmaceutical substances banned from use in certain sectors, fields, for display at exhibitions, trade fairs shall be handled in accordance with the provision of Article 83 of this Decree.

Article 81. Formalities, time limits for import licensing of controlled drugs subject of a still valid certificate of registration for marketing in Vietnam and controlled drug raw materials

- 1. Establishments applying for import license shall submit an application dossier in person or by post to Ministry of Health.
- 2. Upon receipt of an application dossier for import license, Ministry of Health shall issue the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01 in Appendix III of this Decree;
- 3. If there is no follow request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue an import license within 15 days from the date recorded on Dossier receipt;
- 4. If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment within 15 days from the date recorded on Dossier receipt;
- 5. Upon receipt of the follow up submission, Ministry of Health shall issue a Receipt of follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If the follow up submission fails to address the requirements, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment in accordance with the provision of clause 4 of this Article. If there is no [further] follow up request, Ministry of Health shall issue an import license in accordance with the provision of clause 3 of this Article;
- 6. Within 06 months from the date Ministry of Health issues the follow up notification, the applicant establishment must respond with dossier revision, supplementation accordingly. Past this time limit if the establishment fails to respond or past 12 months from the initial dossier submission if the supplemented dossier does not meet the requirements the submitted dossier shall become void.



7) Import licenses, official letters approving the importation of drugs, drug raw materials shall be prepared using Form no, 28, 29, 30, 40 or 44 in Appendix III of this Decree.

Section 4

IMPORTATION OF DRUG RAW MATERIALS NOT YET LICENSED FOR MARKETING IN VIETNAM OTHER THAN CONTROLLED DRUG RAW MATERIALS; IMPORATION OF REFERENCE STANDARDS, EXCIPIENTS, CAPSULE SHELLS, PRIMARY PACKAGING COMPONENTS

Article 82. Criteria, application dossier for import license of pharmaceutical substances, medicinal materials, semi-finished drugs, semi-finished medicinal materials to be used as samples for drug testing, drug research studies

- 1. Pharmaceutical substances, medicinal materials, semi-finished drugs, semi-finished products for drug manufacture in the form of glue, granule, powder, extract, essential oil, resin, gum, gel (hereafter referred to as semi-finished medicinal materials) not yet licensed for marketing in Vietnam shall be licensed for importation when falling into one of the following categories:
- a) For the use in testing, research at drug manufacturing establishments or drug testing, drug research establishments;
- b) For the use in scientific research studies approved by the competent authority.
- 2. Application dossier for import license shall comprise the following documents:
- a) 03 original copy of Import order conforming to Form no. 36 or 41 in Appendix III of this Decree;
- b) Letter from the importer justifying the purpose of use and quantity required of the drug raw materials and undertaking to use them for the intended purpose.
- c) Original or duplicate copy of the approval letter from the competent authority in the cases stipulated in point b clause 1 of this Article.
- 3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 83. Provisions for the importation of pharmaceutical substances, semi-finished drugs, medicinal materials, semi-finished medicinal materials for display at exhibitions, trade fairs

- 1. Drug raw materials shall only be licensed for importation for display at exhibitions, trade fairs that are related to medicine, pharmacy, medical equipment.
- 2. The importation of drug raw materials for display at medicine, pharmaceutical related exhibitions, trade fairs shall be carried out in compliance with legislation on temporary importation reexportation.
- 3. The drug raw materials that are licensed for importation under the provision of this Article shall not be marketed in Vietnam and must be re-exported in their entirety at the completion of the exhibition, trade fair.

Article 84. Application dossier for import license of pharmaceutical substances, semi-finished drugs, semi-finished medicinal materials for the manufacture of export-bound drugs

- 1. Application dossier shall comprise the following documents:
- a) 03 original copies of Import order conforming to Form no. 36 or 41 in Appendix III of this Decree;
- b) Duplicate copy of the manufacturer's quality specification and test method for the raw material, certified by the importer's seal. If these documents are not in Vietnamese or English language they must be accompanied by a Vietnamese or English translated version;
- c) Written undertaking that the drug raw material is to be used for the intended purpose and the finished drugs made of which are exclusively for exportation, not to be marketed in Vietnam.
- 2. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.
- Article 85. Criteria, application dossier for import license of pharmaceutical substances, semi-finished drugs, medicinal materials, semi-finished medicinal materials for the manufacture of drugs in support of requirements in national defense, security, epidemics prevention and combating, mitigating consequences of natural disasters, calamities
- 1. Drug raw materials shall be licensed for importation for the manufacture of drugs that fall into the following categories:
- a) Drugs for the service of national defense requirements;



- b) Drugs for the service of public security requirements;
- c) Drugs for the service of prevention and combatting epidemic diseases, mitigation of national disasters, calamities including per prescription preparations at drugstores, medical service establishments. The import medicinal materials for per prescription preparations at drugstores, medical service establishments shall be imported in compliance with the provision of Article 87 of this Decree.
- 2. Application dossier shall comprise the following documents:
- a) 03 original copies of Import order conforming to Form no. 36 or 41 in Appendix III of this Decree;
- b) With regard to drug raw materials to be imported for the manufacture of drugs in support of national defense, public security requirements, the dossier must include the original copy of the requesting letter from Ministry of National Defense, Ministry of Public Security respectively. The letter must cover at a minimum the following information: Drug name, manufacturer name, active ingredient, concentration or strength, dosage form, package form, route of administration, indications;
- c) With regard to the drug raw materials to be imported for the manufacture of drugs in support of prevention and combatting epidemic diseases, mitigation of national disasters, calamities, the dossier must include the original copy of the letter approving the List of drugs from Ministry of Health. The letter must cover at a minimum the following information: Drug name, manufacturer name, active ingredient, concentration or strength, dosage form, package form, route of administration, indications;
- d) With regard to the drug raw materials to be imported for per prescription preparations at drug stores, for drug production, preparation at medical service establishments, the dossier must include a request letter from these establishments, conforming to Form no. 42 in Appendix III of this Decree.
- d) Written undertaking from the importer and the establishments using the drug raw material regarding the importation and use of such materials for the correct intended purpose.
- e) Duplicate copy of manufacturer's quality specification and test method for the drug raw material, certified by the importer's seal.
- g) Authenticated duplicate copy of Manufacturer license of the drug raw materials' manufacturer issued by the foreign competent authority. The Manufacturer license must be consular legalized in accordance with legislation on consular notarization, unless exemption is provided for according to applicable laws.
- h) If the documents set out in point e and g of this clause are not in Vietnamese and English language they must be accompanied by a notarized Vietnamese or English translated version.
- 3. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 86. Application dossier for import license of excipients, capsule shells, primary packaging components, reference standards

- 1. Application dossier for import license shall comprise the following documents:
- a) 03 original copies of Import order conforming to Form no. 43 in Appendix III of this Decree;
- b) Duplicate copy of manufacturer's quality specification and test method for the excipient, capsule shell, primary packaging components, certified by the importer's seal. If the documents are not in Vietnamese or English language, they must be accompanied by a Vietnamese or English translated version.
- 2. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 87. Application dossier for import license of medicinal materials other than those stipulated under Article 82, 83, 84 and 85 of this Decree

- 1. Application dossiers shall comprise the following documents:
- a) 03 original copies of import order conforming to Form no. 41 in Appendix III of this Decree;
- b) Quality specification of the medicinal material consistent with respective national standards in Vietnam pharmacopoeia or a Ministry of Health's recognized foreign pharmacopeia.

If there is no national standards for the medicinal material in Vietnam pharmacopoeia or a Ministry of Health's recognized foreign pharmacopoeia, the applicant establishment must submit the quality



specialization it developed for the material including test method, which has been validated by a State owned drug, drug raw material testing establishment;

- a) Authenticated duplicate copy of License for formation of representative office the foreign supplier of the medicinal material or Certificate of business operation in drugs and drug raw materials of the foreign enterprise in Vietnam with in scope of operation the trading of medicinal materials, semi processed, processed medicinal materials;
- b) Authenticated duplicate copy of Business License with medicinal material exportation in scope of operation issued by the competent authority of the exporting country to the foreign supplier supplying the medicinal material to Vietnam.
- d) Authenticated duplicate copy of Certificate of good manufacturing practice covering the manufacture of medicinal materials for the manufacturing facility issued by the competent authority of the exporting country.
- e) Duplicate copy certified by the importer power of attorney from the manufacturer to the foreign supplier unless the manufacturer and the supplier are the same entity. Power of attorney shall be prepared in accordance with point đ clause 15 Article 91 of Decree.
- 2. The documents required in this Article shall be submitted in 01 set.

Article 88. Procedures and time limits for import licensing of drug raw materials not yet licensed for marketing in Vietnam except for controlled drugs; primary packaging components, reference standards

- 1. Formalities and time limits for import licensing of drug raw materials, primary packaging components, reference standards set out under Article 82, 84, 86 and 87 of this Decree:
- a) Establishments applying for import license shall submit an application dossier in person or by post to Ministry of Health;
- b) Upon receipt of an application dossier, Ministry of Health shall issue the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01. in Appendix I of this Decree;
- c) If there is no follow request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue an import license within 15 days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment within 15 days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) Upon receipt of the follow up submission, Ministry of Health shall issue a Receipt of follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If the follow up submission fails to address the requirements, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment in accordance with the provision of point d of this clause. If there is no [further] follow up request, Ministry of Health shall issue an import license in accordance with the provision of point c of this clause;
- e) Within 06 months from the date Ministry of Health issues the follow up notification, the applicant establishment must respond with dossier revision, supplementation accordingly. Past this time limit if the establishment fails to respond or past 12 months from the initial dossier submission if the supplemented dossier does not meet the requirements the submitted dossier shall become void.
- 2. With regard to the importation of pharmaceutical substances, semi-finished medicinal materials categorized under Article 85 of this Decree:
- a) Establishments applying for import license shall submit an application dossier in person or by post to Ministry of Health;
- b) Upon receipt of an application dossier, Ministry of Health shall issue the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01. in Appendix I of this Decree;



- c) If there is no follow request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue an import license within 03 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment within 03 working days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) Upon receipt of the follow up submission, Ministry of Health shall issue a Receipt of follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If the follow up submission fails to address the requirements, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment in accordance with the provision of point d of this clause. If there is no [further] follow up request, Ministry of Health shall issue an import license in accordance with the provision of point c of this clause;
- 3. Import licenses, official letters approving the importation of drug raw materials shall be prepared using Form no, 44 or 45 n Appendix III of this Decree.

Section 5

PROVISIONS FOR EXPORTATION, IMPORTATION OF DRUGS, DRUG RAW MATERIALS

Article 89. Validity terms of import license, export license of drugs, drug raw materials

- 1. Export license of drugs, drug raw materials shall have the following validity terms:
- a) A maximum of 01 year for drugs, drug raw materials that are licensed for exportation under the provisions of Article 57, 59, 60, 62 and clause 1 Article 61 of this Decree.
- b) A maximum of 02 years for the drugs, drug raw materials that are licensed for exportation under the provisions of Article 58 clause 8 Article 64 of this Decree.
- 2. Import license, official letter approving the importation of drugs, drug raw materials shall have the following validity terms:
- a) A maximum of 01 year for Import licenses, official letters approving the importation of drugs;
- b) A maximum of 01 year and valid for 01 single importation for Import licenses of narcotic drugs, psychotropic drugs, precursor drugs, drug raw materials being narcotic drugs, psychotropic drugs, drug precursors;
- c) A maximum of 02 years for Import licenses, official letters approving the importation of drug raw materials, other than those referred to in point b of this clause.
- 3. Validity term of Import license, official letter approving importation must be clearly indicated in such licenses, official letters.

Article 90. Provisions on the remaining shelf life of imported drugs, drug raw materials at the point of customs clearance

- 1. Chemo pharmaceutical drugs, medicinal materials drugs, traditional drugs, drug raw materials imported to Vietnam, other than the drugs, drug raw materials referred to under clause 3 of this Article, must have at the point of customs clearance at least a remaining shelf life as follows
- a) 18 months in the case of drugs, drug raw materials of more than 24 month total shelf life;
- b) ½ of the total shelf life in the case of drugs, drug raw materials of 24 month or shorter total shelf life;
- 2. Vaccines, biologicals imported to Vietnam, other than those referred to under clause 3 of this Article, must have at least a ½ shelf life remaining at the point of customs clearance.
- 3. Drugs, drug raw materials imported under the provisions of Article 67, 73, 74, 75, 82, 83, 84, 85, 86 and point b clause 1 Article 68 of this Decree must have a remaining shelf life at the point of customs clearance.



- 4. The import licensing of drugs, drugs raw materials that have a remaining shelf life at the point of customs clearance shorter that that regulated under clause 1 or clause 2 of this Article but are necessary to support demands in production, disease prevention and treatment shall be decided upon by the Minister of Health.
- 5. Application dossier for import license of the drugs, drug raw materials referred to under clause 4 of this Article shall comprise the following documents:
- a) Application from the exporter, covering the following information: Name of the drug/drug raw material, remaining shelf life at the point of customs clearance, the reason of such drug, drug raw material having a remaining shelf life shorter than that regulated under clause 1 or 2 of this Article;
- b) Documentation demonstrating the lot of drug/drug raw material have a remaining shelf life at the point of customs clearance shorter than that regulated under clause 1 or clause 2 of this Article.
- 6. Procedures, formalities for import licensing of the drugs, drug raw materials referred to under clause 4 of this Article:
- a) Establishments applying for import license shall submit an application dossier in person or by post to Ministry of Health;
- b) Upon receipt of an application dossier, Ministry of Health shall issue the applicant establishment a Dossier receipt using Form no. 01. in Appendix I of this Decree;
- c) If there is no follow request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue an official letter approving the importation within 15 days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) If there is a follow up request for dossier revision, supplementation, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment within 15 days from the date recorded on Dossier receipt;
- d) Upon receipt of the follow up submission, Ministry of Health shall issue a Receipt of follow up submission using Form no. 01 in Appendix I of this Decree. If the follow up submission fails to address the requirements, Ministry of Health shall issue a written notification to the effect to the applicant establishment in accordance with the provision of point d of this clause. If there is no [further] follow up request, Ministry of Health shall issue an official letter approving the importation in accordance with the provision of point c of this clause;
- e) Within 03 months from the date Ministry of Health issues the follow up notification, the applicant establishment must respond with dossier revision, supplementation accordingly. Past this time limit if the establishment fails to respond or past 04 months from the initial dossier submission if the supplemented dossier does not meet the requirements the submitted dossier shall become void.

Article 91. Provisions for the importation of drugs, drug raw materials

- 1. The drug raw materials that are pharmaceutical substances, excipients, semi-finished drugs except semi-finished raw materials for the manufacture in accordance with registration dossier of drugs that have been granted a Certificate of registration for marketing in Vietnam which are published by the Minister of Health in Form 46 Appendix III of this Decree within 15 days, from the date of issuance [or] renewal of Certificate of registration for marketing in Vietnam. The drug raw materials that are pharmaceutical substances, excipients, semi-finished drugs belonging to the List [of those] allowed for importation without import licensing, except for controlled drug raw materials.
- 2. The List of drugs, drug raw materials that are banned from importation, banned from production according the provision of Appendix V of this Decree.
- 3. The drug raw materials for which a Certificate of registration for marketing in Vietnam has been granted including medicinal materials, semi-finished medicinal materials, excipients, capsule shell, semi-finished drugs, other than semi-finished controlled drugs, that are allowed for importation without import licensing.



- 4. Medical, pharmaceutical training institutions, drug research establishments, drug testing establishments shall be allowed to import drugs, drug raw materials and reference standards for their own training, research, testing activities.
- 5. Representative offices in Vietnam of manufacturers, drug registrants, establishments holding marketing authorization of the drugs subject of clinical trials, bioavailability assessments, bioequivalence studies; establishments contracted for the service of clinical trial, bioavailability assessment, bioequivalence study shall be allowed to import drugs, drug raw materials and reference standards for the service of clinical trials, bioavailability assessments, bioequivalence studies.
- 6. Traders shall be allowed to import primary packaging components.
- 7. Drugs, drug raw materials shall only be imported through international ports of entry, except for the drugs that are licensed for noncommercial importation under the provision of Article 75 of this Decree.
- 8. The Minister of Health shall make decision on the quantity of drugs, drug raw materials licensed for importation according to the following:
- a) Quantity licensed for importation of drugs containing pharmaceutical substances not yet licensed for marketing in Vietnam, drugs containing medicinal materials used for the first time in Vietnam according to the provision of Article 65 of this Decree, based on the scale, developments of life threatening diseases, social diseases, dangerous and emerging diseases;
- b) Quantity licensed for importation of drugs containing pharmaceutical substances already licensed for marketing in Vietnam but [the supply of which] has not yet adequately met therapeutic demand, drugs containing medicinal materials already used for drug manufacture in Vietnam but the supply of drugs made of which has not yet adequately met therapeutic demand, drugs in support of special therapeutic needs stipulated under Article 66, 68 of this Decree, based on the actual therapeutic demand of medical service establishments:
- c) Quantity licensed for importation of drugs for responses to emergency demand in national defense, public security, prevention and combatting epidemics, mitigation of natural disasters, calamities according to the provisions of Article 67 of this Decree, based on the actual demand for these respective purposes;
- d) Quantity licensed for importation of orphan drugs according to the provisions of Article 69 of this Decree, based on importers' demand for their business operations;
- d) Quantity licensed for importation of drugs that the same trade name, active ingredient composition, concentration or strength, dosage form with those of an originator drug already licensed for marketing in Vietnam, that are manufactured by the same manufacturer or a delegated manufacturer, at a price lower than that of the originator drug being marketed in Vietnam according to the provisions of Article 70 of this, based on the capacity to achieve price stabilization objectives.;
- e) Quantity licensed for importation in support of State health programs according to the provision of Article 71 of this Decree, based on the actual demand of State health programs.;
- g) Quantity licensed for importation of donated, humanitarian assistance drugs according to the provisions of Article 72 of this Decree, based on the actual demand of the entities receiving the assistance;
- h) Quantity licensed for importation of drugs for the use in clinical trials, bioequivalence studies, bioavailability assessments, as samples for drug testing, scientific studies according to the provisions of Article 73 of this Decree, based on the approved study protocols or the actual demand for testing, studying of the concerned establishments;
- i) Quantity licensed for importation of drugs for noncommercial purpose according to the provisions of Article 75 of this Decree, based on the actual medication demand of organizations, individuals;
- k) Quantity licensed for importation of controlled drugs according to the provisions of Article 79, 80 of this Decree, based on the establishments' demand for their business operations;
- l) Quantity licensed for importation of reference standards, primary packaging components, drug raw materials not yet licensed for marketing in Vietnam according to the provisions of Article 82, 84, 85, 86 and 87 of this Decree, based on the actual demand in raw materials for the establishments' manufacturing, trading operations, except for controlled drug raw materials.
- 9. Formalities regarding chemical declaration shall not be required for the drug raw materials, reference standards that are imported under the provisions of Pharmaceutical law and this Decree.



- 10. Establishments that have importation right but not are allowed to exercise the right to distribute drugs, drug raw materials shall not be allowed to perform activities directly related to the distribution of drugs, drug raw materials in Vietnam, except for the drugs, drug raw materials they themselves manufacture in Vietnam, covering:
- a) Selling drugs, drug raw materials, delivery of drugs, drug raw materials to medical service establishments, retailers, individuals, organizations that are not wholesalers of drugs, drug raw materials:
- b) Receiving purchase orders, accepting to settle payments for drugs, drug raw materials for medical service establishments, retailers, individuals, organizations that are not wholesalers of drugs, drug raw materials.;
- c) Transporting, providing storage service of drugs, drug raw materials;
- d) Determining, imposing selling price of drugs, drug raw materials that are distributed by other pharmaceutical business establishments;
- đ) Making decisions on distribution strategies, trading policies of drugs, drug raw materials that are distributed by other pharmaceutical business establishments;
- e) Developing supply plans of drugs, drug raw materials for medical service establishments in Vietnam;
- g) Providing financial assistance under any forms to organizations, individuals who purchase drugs directly from them with the aim of manipulating the distribution of imported drugs, drug raw materials:
- h) Perform other acts relating to the distribution of drugs according to the provisions of the laws.
- 11. Wholesalers purchasing drugs, drug raw materials imported by the importers that are not allowed to exercise the right to distribute drugs, drug raw materials in Vietnam must have operational capacity and capability to directly carry out the distribution of drugs, drug raw materials to medical service establishments and pharmaceutical business establishments without being subjected to the imposition, control or regulation over the activities set out under clause 10 of this Article by the establishments that are not allowed to exercise thee right to distribute drugs, drug raw materials in Vietnam.
- 12. The establishments having importation right but not allowed to exercise the right to distribute drugs, drug raw materials in Vietnam shall be responsible for notifying Ministry of Health in writing the wholesalers that perform the distribution of their drugs, drug raw materials imported to Vietnam prior to selling or discontinuing the sale of drugs to those wholesalers.
- Within 03 working days, from the date of receipt of the notification from the establishment (counting from the time recorded on the incoming correspondence stamp), Ministry of Health shall be responsible for publishing on its web portal the information on the wholesalers that purchase drugs for their own distribution from establishments having importation right but not allowed to exercise the right to distribute drugs, drug raw materials in Vietnam.
- 13. The importation of medicinal materials that are specimen of species on the List of 'endangered, precious, rare, prioritized for protection', for the use as testing samples, drug studies must be carried out in accordance with biodiversity legislation.
- 14. Provisions for Certificate of Test of an imported drug lot, lot of drug raw material:
- a) Certificate of Test must be in Vietnamese or English language. A Certificate that is not in Vietnamese or English language must be accompanied by a notarized Vietnamese or English translate version;
- b) Where the manufacture of a drug lot, lot of drug raw material involves 02 or more establishments, such imported drug lot, lot of drug raw materials must be accompanied by a certificate of test from the final manufacturing or packaging establishment or from the establishment responsible for batch release.:
- c) Certificate of test must cover the following information: Administrative information (name, address of manufacturer, Certificate number, name and signature of the person in charge, date of issuance of Certificate) and information on the sample of the drug, drug raw material (product name, lot number, shelf life, applicable quality specification, quality criteria, quality requirements, test results, conclusion on the quality of the product lot).



- 15. Suppliers of drugs, drug raw materials shall be a foreign establishment that enters into a sales contract with an importer. Suppliers of drugs, pharmaceutical substances shall be one of the following entities:
- a) Manufacturer of the imported drug, pharmaceutical substances;
- b) Establishment owning the product or holding the marketing authorization of the imported drug, pharmaceutical substance as recorded on the Certificate of pharmaceutical product with regard to the drugs that are licensed for marketing in Vietnam according to the provision of Pharmaceutical law or those not yet licensed for marketing in Vietnam;
- c) Foreign establishment acting as registrant of the drug, drug raw material for which a Certificate of registration for marketing in Vietnam has been granted and is still valid at the point of customs clearance but not the establishment referred to in point a, b of this clause;
- d) Establishment that has been granted a Business license of foreign enterprise in drugs and drug raw materials, business license of foreign enterprise in vaccines, biologicals and raw materials for the manufacture of vaccines, biologicals in Vietnam;
- d) A supplier that is the entity referred to in point c or d or this clause must be authorized in writing by the entity referred to in point a or b of this clause the right to supply the drug to Vietnam.

The power of attorney shall include a delegation of authority or seller permit or certification of partnership. The power of attorney must be written in Vietnamese of English language and cover at a minimum the following information: Name, address of the authorizing establishment, scope of authorization covering the supply of drug, drug raw material to Vietnam, validity term of the authorization or seller permit; obligations of the parties in quality assurance, origin of the drug, drug raw material supplied to Vietnam, certifying signature of the parties;

- e) Suppliers of the drugs that are imported under the provisions of Article 67, 73 and clause 1 Article 74 of this Decree shall not have to comply with the provision of this clause.
- g) Suppliers of the drugs that are imported under the provisions of Article 70 of this Decree shall not have to comply with the provision of point đ of this clause.
- 16. Suppliers of imported excipients, capsule shell, primary packaging components, reference standards shall not have to comply with the provision of clause 15 of this Article.
- 17. An import license of a drug shall be withdrawn in the following situations:
- a) The imported drug is recalled for a level 1 violation according to the provision of point a clause 2 Article 63 of Pharmaceutical law:
- b) The imported drug is subject to marketing authorization revocation by the competent authority of the manufacturing country, a reference country of among ICH member counties or Australia;
- c) The imported drug is concluded by the competent authority as subject of an approved registration dossier containing falsified documentation;
- d) The imported drug is not manufactured at the address indicated on the approved application dossier for its import license;
- đ) The imported drug contains pharmaceutical substances, imported medicinal materials that are subject of a warning by World Health Organization or the competent authority of Vietnam or the country of origin's as not safe, effective for users;
- e) The manufacturer, exporter of the drug, drug raw material requests for its import license to be withdrawn;
- g) Upon recall notification by the foreign pharmaceutical regulatory authority of the imported drug lot.
- 18. An import license of a drug raw material shall be withdrawn in the following situations:
- a) The drug raw material is recalled under the provisions of point a, b, đ or e clause 2 Article 62 of Pharmaceutical law;
- b) The imported pharmaceutical substance, medicinal material is the subject of a warning by World Health Organization or the competent authority of Vietnam or of the country of origin's as not safe, effective for users.
- 19. Ceasing to accept application dossiers for import license of drugs, drug raw materials for a period of 01 to 02 years; ceasing to issue import license for drugs, drug raw materials for a period of 01 to 02 years shall be applicable in the following cases:
- a) Violating cases stipulated under point a, c, d clause 17 of this Decree;



- b) Within a 12 month period there are more than 02 lots of imported drugs subject to mandatory recall for level 2 violation according to the provision of point b clause 2 Article 63 of Pharmaceutical law or 03 lots of imported drugs found violating quality standards;
- c) Information provided in application dossier for import license is not based on research evidence or empirical evidence of the manufacturer;
- d) Failure to update information pertaining to effectiveness, safety of the imported drug on its label, package insert while it is being marketed in Vietnam in accordance with Ministry of Health's requirements.
- 20. Suspending a manufacturer of drugs, drug raw materials from the importation of all drugs, drug raw materials shall be applicable when such manufacturer commits one of the following acts:
- a) Serious degree violation of the principle of good manufacturing practice according to the Minister of Health's stipulations;
- b) Within a 12 month period there are more than 02 lots of drugs, drug raw materials found to be at level 1 violation according to the provision of point a clause 2 Article 63 of Pharmaceutical law in relation to quality of drugs, drug raw materials;
- c) Within a 12 month period there are more than 03 lots of drugs, drug raw materials found to be at level 2 violation according to the provision of point b clause 2 Article 63 of Pharmaceutical law or more than 04 lots of drugs, drug raw materials found violating quality standards
- ;d) The importation suspension period shall be from 01 to 02 years with regard to the cases stipulated in point a, b of this clause and from 06 months to 01 years with regard to the cases stipulated in point c of this clause.
- 21. Provisions for the reporting of exportation, importation of drugs, drug raw materials, except for controlled drugs:
- a) Within 10 days, from the importation date of vaccines that already licensed for marketing in Vietnam, drugs that are not yet licensed for marketing in Vietnam, importers shall send a report on each import consignment to Ministry of Health and the National institute for control of vaccines and biologicals in the case of vaccines, using Form no. 47 or 48 in Appendix III of this Decree.
- b) By the 15th of July and by the 15th of January every year, importers shall send to Ministry of Health a 6 monthly report and annual report respectively on the export import status of drugs, drug raw materials using Form no. 49 or 50 n Appendix III of this Decree.

Article 92. Pharmaceutical-specific documentation to be presented and submitted by pharmaceutical business establishments, organizations, individuals at customs clearance for exporting, importing of drugs, drug raw materials

Apart from the documentation to be submitted, presented as according to Customs legislation, pharmaceutical business establishments, organizations, individuals shall present and submit the following documents at customs clearance for exporting, importing drugs, drug raw materials:

- 1. Customs clearance for exporting drugs, drug raw materials:
- a) Presentation of the original copy or an authenticated duplicate copy and submission of a duplicate copy, certified by the exporter's seal, of the exporter's Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business where the exporter is a pharmaceutical business establishment;
- b) Submission of a duplicate copy of the export license certified by the exporter's seal and presentation of the original copy or an authenticated duplicate copy of it for validation purpose when exporting medicinal materials belonging to the List of controlled precious, rare, endemic species, breeds of medicinal material, controlled drugs;
- c) Submission of an authenticated duplicate copy of drug prescription, outpatient medical booklet or a duplicate copy certified by the seal of the organization applying for the export licensing and presenting the original for validation purpose in the case of controlled drugs forming part of personal belongings of outbound organizations, individual travelers, brought out under airway bills, accompanied luggage of outbound organizations, individual travelers for their own medication; at



export quantity not exceeding a 07 day course in the case of narcotic drugs; a 10 day course in the case of psychotropic drugs, precursor drugs; a 30 day course in the case of combination drugs containing narcotic pharmaceutical substances, combination drugs containing psychotropic pharmaceutical substances, combination drugs containing precursors, toxic drugs, drugs on the list of drugs, pharmaceutical substances banned from use in certain sectors, fields, at dosage given in the accompanied prescription.

- 2. Customs clearance for importing drugs, drug raw materials already licensed for marketing in Vietnam, drug raw materials belonging to the list of pharmaceutical substances excipients, semi-finished products for the manufacture, according to registration dossier, of drugs already licensed for marketing in Vietnam, except medicinal materials:
- a) Presentation of the original or an authenticated duplicate copy, and submission of a duplicate copy certified by the importer's seal, of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business where the importer is a pharmaceutical business establishment;
- b) Submission of a duplicate copy certified by the importer's seal of the import license and presentation of the original copy or an authenticated duplicate copy of it for validation in the case of importing drugs.
- c) Submission of the original copy or a duplicate copy of Certificate of Test for each of the lot of drugs, drug raw materials imported, certified by the importer's seal, if a duplicate copy is submitted the original must be presented for validation at customs clearance;
- d) Submission of a duplicate copy certified the importer's seal the Power of attorney or seller's permit or certification of partnership according the provision of point đ clause 15 Article 91 of this Decree, except for the importation of excipients, capsule shells;
- d) In the case of importation of the drugs, drug raw materials specified in point d clause 1 Article 59 of Pharmaceutical law, the importer must present the bill of lading of the lots of drug, drug raw material demonstrating that they are exported from the sending port of the exporting country before the expiry date of the certificate of marketing registration.
- 3. Customs clearance for importing medicinal materials, semi-finished medicinal materials already licensed or not yet licensed for marketing in Vietnam:
- a) Submission of an duplicate copy certified by the importer's seal of, and presentation of the original copy or an authenticated duplicate copy for validation purpose of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business where the importer is a pharmaceutical business establishment.;
- b) For medicinal materials, semi-finished medicinal materials already licensed for marketing in Vietnam, submission of a duplicate copy of Certificate of marketing registration certified by the importer's seal and presentation of the original or an authenticated duplicate copy for validation;
- c) For medicinal materials, semi-finished medicinal materials not yet licensed for marketing in Vietnam, submission of a duplicate copy of the import license of the medicinal material certified by the importer's seal and presentation of the original or an authenticated duplicate copy for validation;
- d) Duplicate copy certified by the importer's seal of the Power of attorney from the manufacturer of the medicinal material, semi-finished medicinal material to the foreign supplier, except when the manufacturer and the supplier are the same entity. The power of attorney shall be prepared in accordance with the provision of point & clause 15 Article 91 of this Decree;
- d) Submission of the original copy or a duplicate copy of the manufacturer's Certificate of Test for each of the lots of medicinal material, semi-finished medicinal materials imported, certified by the importer's seal, if a duplicate copy is submitted the original must be presented for validation at customs clearance;



- e) In the case of importation of the medicinal materials, semi-finished medicinal materials specified in point d clause 1 Article 59 of Pharmaceutical law, the importer must present the bill of lading of the lots of medicinal materials, semi-finished medicinal material demonstrating that they are exported from the sending port of the exporting country before the certificate of marketing registration;
- g) The documents required in point b, d đ and e of this clause shall not be required in the case medicinal materials, semi-finished medicinal materials imported under the provisions of Article 82 and Article 83 of this Decree.
- 4. Customs clearance for importing of drugs, drug raw materials not yet licensed for marketing in Vietnam, except medicinal materials:
- a) Presentation of the original copy or an authenticated duplicate copy of, and submission of a duplicate copy certified by the importer's seal, of Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business where the importer is a pharmaceutical business establishment;
- b) Submission of a duplicate copy certified by the importer's seal of the import license of the drug, drug raw material and presentation of the original copy or an authenticated duplicate copy of it for validation
- b) Submission of the original copy or a duplicate copy certified by the importer's seal of the Certificate of Test for each of the lots of drug, drug raw materials imported in the case of importation of drugs, drug raw materials under the provisions of Article 65, 55, 59, 71,72, 79, 80, 84, 85, 86 and point a, c clause 1 Article 68 of this Decree; if a duplicate copy is submitted, the original copy must be presented for validation at customs clearance;
- d) Submission of drug prescription, outpatient medical booklet, authenticated or signed off by the incoming traveler or a duplicate copy certified by the importing organization's seal for the importation of the following drug quantity:

Not exceeding the quantity required for a 07 day course of medication in the case of narcotic drugs or a 10 day course in the case of psychotropic drugs, precursor drugs at dosage given in the accompanied prescription;

Drugs that are not narcotic drug, psychotropic drugs, precursor drugs, of total customs value not exceeding US\$200 (two hundred) (calculated using interbank exchange rate at the point of customs clearance) for each time of importation and to be imported not more than 03 times in a year for 01 organization, 01 individual. Where the drugs are to be used on patients suffering from diseases on the List of life threatening diseases regulated in Decree no. 134/2016/NĐ-CP dated 01 September 2016 of the Government detailing a number of articles and implementation measures for the Law on export import tax, the drugs to be imported shall be of a total customs value of not more than 10,000,000 (ten million) đồng per time of importation and to be imported not more than 04 times in a year for 01 organization, 01 individual.

If a duplicate copy signed off by the incoming traveler or a duplicate copy certified by the importing organization's seal of the drug prescription, outpatient medical booklet is submitted, such organization, individual must present the original copy of these documents for validation purpose at customs clearance.

d) Submission of a duplicate copy certified by the importer's seal of the Power of attorney or Seller's permit of certification of partnership required under point d clause 15 Article 91 of this Decree, except for the drugs imported under the provisions of Article 67, 70, 73 clause 1 Article 71 of this Decree, primary packaging components, reference standards, drug raw materials licensed for importation under the provisions of Article 82, 83, 86 of this Decree, controlled drug raw materials imported for testing, research studies.

CHAPTER V



REGISTRATION FOR MARKETING OF MEDICINAL MATERIALS, EXCIPIENTS, CAPSULE SHELLS AND CONFORMITY ASSESSMENT OF MANUFACTURING FACILITIES IN FOREIGN COUNTRIES

Section 1

MARKETING REGISTRATION FOR MEDICINAL MATERIALS, EXCIPIENTS, CAPSULE SHELLS

Article 93. Subjects of applicability and requirements in marketing registration of medicinal materials, excipients, capsule shells

- 1. Medicinal materials shall be required to be registered prior to being marketing in Vietnam if falling into one of the following categories:
- a) Medicinal materials on the List of toxic medicinal materials;
- b) Medicinal materials to be used for the first time in Vietnam;
- c) Potentially confusing, counterfeiting vulnerable medicinal materials;
- d) Medicinal materials containing pharmaceutical substances the quality of which are easily compromised during manufacturing, processing, and circulation processes;
- d) Medicinal belonging to the List of medicinal materials of domestically cultivated, harvested medicinal materials meeting requirements regarding therapeutics and supply capability, reasonably priced;
- e) Semi finished medicinal materials, except when these products are manufactured in house for the production of finished drug products;

The Minister of Health shall issue a specific the list of medicinal materials subject to marketing registration.

- 2. The medicinal materials that do not belong to the categories stipulated in clause 1 of this Article must have their specification published in accordance with the provisions of clause 2 Article 68 of Pharmaceutical law. Establishments wishing to undertake marketing registration [for them] shall do so in accordance with the provisions of Section 1 Chapter V of this Decree.
- 3. Excipients for drug manufacture for which a manufacturer's specification was formulated but not applied or the specification for which does not exist in Vietnam pharmacopoeia, national standards and specifications for drugs, or for which a foreign pharmacopoeia was not applied in Vietnam according to the Minister of Health's stipulations, shall require marketing registration, with the exception of excipients used for the manufacture of drugs that are the subject of a still valid certificate of registration for marketing in Vietnam. Establishments wishing to undertake marketing registration [for them] shall do so in accordance with the provisions of Chapter V of this Decree.
- 4. Capsules for drug manufacture must be registered except the capsule shells that are used for the manufacture of drugs that are the subject of a still valid certificate of registration for marketing in Vietnam. Establishments wishing to undertake marketing registration [for them] shall do so in accordance with the provisions of Chapter V of this Decree.
- 5. Establishments eligible to act as registrant for medicinal material, excipients, capsule shells shall comprise:
- a) The establishments stipulated in clause 3 Article 54 of Pharmaceutical law;
- b) The establishments stipulated in point c clause 1 Article 35 of Pharmacy law shall be eligible to act as registrant for medicinal materials.



6. Registration format, rights and responsibilities of establishments registering medicinal materials, excipients, capsule shells shall in conformance with the provisions of Article 55, 57 of Pharmaceutical law.

Article 94. Competence, dossiers, formalities, time limits for the issuance, renewal, modification, supplementation, withdrawal of certificate of marketing registration for medicinal materials, excipients, capsule shells

Competence, dossiers, time limits for the issuance, renewal, modification, supplementation, withdrawal of certificate of marketing registration for medicinal materials, excipients, capsule shells shall be in conformance with the provisions of Article 56, 58 of Pharmaceutical law, except for issuance time limits and the following requirements:

- 1. With regard to establishments cultivating, harvesting medicinal materials not in possession of a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business, an authenticated duplicate copy of Certificate of business registration must be submitted along with the dossier for marketing registration for medicinal materials.
- 2. The time limit for issuance of a certificate of marketing registration for medicinal materials, excipients, capsule shells shall be no longer than 06 months from the date of receipt of a complete dossier.

Section 2

CONFORMITY ASSESSMENT FOR GOOD MANUFACTURING PRACTICE OF DRUG, DRUG RAW MATERIAL MANUFACTURING FACILITIES IN FOREIGN COUNTRIES FOR MARKETING REGISTRATION IN VIETNAM

Article 95. Cases requiring filing for conformity assessment of manufacturing facility upon registering for drug marketing in Vietnam

- 1. With regard to the drugs, drug raw materials not yet licensed for marketing in Vietnam, the registrant establishment, upon dossier submission for marketing registration of foreign drugs, drug raw materials must submit an application dossier for an assessment of conformity with Good manufacturing practice of the manufacturing facility in the following cases:
- a) Foreign manufacturers that for the first time have a drug registered for marketing in Vietnam;
- b) Drugs that are manufactured on manufacturing lines not yet assessed by Ministry of Health:
- c) Drug raw materials that are pharmaceutical substances for the first time registered for marketing in Vietnam;
- d) Foreign manufacturers that for the first time have a medicinal material registered for marketing in Vietnam.
- 2. With regard to the drugs, drug raw materials for which a certificate of marketing registration is issued before the effective date of this Decree but the manufacturing facility where such drugs, drug raw materials are produced has not been assessed for conformity by Ministry of Health, the registrant establishment must submit an application dossier for Good manufacturing practice assessment in the following cases:
- a) Upon submission of an application for renewing certificate of marketing registration under the provisions of clause 4 Article 55 of Pharmaceutical law;
- b) Upon submission of an application for a new certificate of marketing registration resulting from a change in location of the manufacturing facility under provision of point b clause 2 Article 55 of Pharmaceutical law.



3. Where the manufacture of a drug involves several discrete operations carried out at different manufacturing facilities, the registrant establishment must submit application dossiers for conformity assessment of all such participating facilities.

Article 96. Assessment formats

- 1. Examination of documentary evidence pertinent to manufacturing conditions shall be applicable to manufactures not falling into the categories stipulated in clause 2 and point b clause 3 of this Article.
- 2. Mutual recognition, acceptance of inspection, audit outcomes from pharmaceutical regulatory authorities with regard Good manufacturing practice compliance shall be applicable to
- a) Manufacturers of countries on the Ministry of Health-issued list of countries with which Vietnam has international mutual recognition treaty regarding Good manufacturing practice inspection outcomes, ICH countries and Australia, except for the cases stipulated in clause 3 of this Article.
- b) Manufacturers belonging to ICH member countries, Australia and that are inspected and assessed as in conformity with Good manufacturing practice by US Food and Drug Administration, USFDA, European Union_member countries, European Medicines Agency (EMA), Australia (Therapeutic Goods Administration, TGA), Japan (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) or Canada (Health Canada), except for the cases stipulated under clause 3 of this Article.
 - 3. Onsite inspection of manufacturing facility shall be applicable to the following cases:
- a) Manufacturers of which registration dossiers of drugs, drug raw materials show signs of being altered or are suspect as regards the integrity of information, data provided therein;
- b) Manufacturers of drugs that are concluded by Ministry of Health as to be in level 1 violation of quality standards;
- c) Manufactures filing for conformity assessment of manufacturing conditions that are concluded by Ministry of Health as having insufficient evidence to prove their conformity with Good manufacturing practice.

Article 97. Contents of conformity assessment for good manufacturing practice of foreign manufacturing facilities

- 1. Documentary basis for conformity assessment:
- a) Standards of Good manufacturing practice for drugs, drug raw materials according to the Minister of Health's stipulations;
 - b) Applicable regulations on registration, quality management for drugs, drug raw materials.
- 2. Content of assessment under the format of examination of documentary evidence pertinent to manufacturing conditions:
- a) The legality of good manufacturing certificate or inspection report of good manufacturing practice;
- b) The appropriateness of certification scope recorded on Good manufacturing certificate or inspection report on good manufacturing practice or Manufacturer's license with regard to the dosage form of the registered drug, drug raw material;
- c) The appropriateness of premises' conditions covering facility lay out, manufacturing lines, construction materials, manufacturing environment conditions, designed flow of personnel, raw materials, semi-finished products, finished products, manufacturing, testing, storage equipment for drugs, drug raw materials;
 - d) The instituting and functioning of the manufacturing facility's quality management system;
- d) Assessments of pharmaceutical regulatory authority of the home country and other countries, deficiencies found and remedial and prevention actions by the manufacturer.



- 3. Content of assessment under the form of mutual recognition of outcomes of Good manufacturing practice inspections, audits carried out by foreign pharmaceutical regulatory authorities:
- a) The legality of Good manufacturing practice or inspection report on Good manufacturing practice;
- b) The appropriateness in terms of certification scope recorded in Certificate of good manufacturing practice or inspection report on Good manufacturing practice or Manufacturer's license with regard to the dosage form of the registered drug, drug raw material.
 - 4. Content of assessment under the format of on-site inspection of manufacturing facility:
- a) The legality of Certificate of good manufacturing practice or inspection report on Good manufacturing practice;
- b) Conditions of premises covering plant lay out, manufacturing lines, construction materials, manufacturing environment conditions, designed flow for personnel, raw materials, semi-finished products, finished products, manufacturing, testing, storage equipment for drugs, drug raw materials;
 - c) Operational process of the manufacturing lines of the drug, drug raw material;
 - d) The instituting and functioning of the manufacturing facility's quality management system;
- d) Actual status regarding the adoption, attainment of Good manufacturing practice across the entire operations of drug manufacturing, testing, storage at the facility.

Article 98. Application dossier for conformity assessment of Good manufacturing practice

- 1. With regard to manufacturers of drugs, drug raw materials being pharmaceutical substances of the category stipulated in clause 2 Article 96 of this Decree, the application dossier for conformity assessment shall comprise the following documents:
- a) Certificate of good manufacturing practice or Inspection report of Good manufacturing practice conformity or Manufacturer's license covering information pertinent to the dosage form of the drug, drug raw material, issued by the competent authority of the foreign country;
- b) Master file of the manufacturing facility conforming to guidelines on site master file of the European Union (EU) or International pharmaceutical convention scheme (PIC/S) or World Health Organization.
- 2. For manufacturers of drugs, drug raw materials that are pharmaceutical substances categorized under clause 1 and 3 Article 96 of this Decree, the application dossier for conformity assessment shall comprise:
- a) Certificate of good manufacturing practice or Good manufacturing practice inspection report or Manufacturer's license covering information on the dosage form of the drug, drug raw material, issued by the competent authority of the foreign country; Certificate of good manufacturing practice or Good manufacturing practice inspection report issued by the pharmaceutical regulatory authority of a member country of European Union or Pharmaceutical inspection cooperation scheme (PIC/S), if applicable;
- b) Site master file on the manufacturing facility conforming to the guidelines of European Union (EU) or the Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) or the World Health Organization (WHO).
- b) List of Good manufacturing practice inspections performed by the pharmaceutical regulatory authority of the establishment's home country or other countries within 3 years up to the date of dossier submission and Report on the latest Good manufacturing practice inspection which has as inspection scope the registered drugs or dosage forms of the registered drugs;



- d) List of the drugs along with dosage forms, drug raw materials that have been supplied or are intended to be supplied to Vietnam;
- d) Batch release process for the drugs, drug raw materials intended to be registered for marketing in Vietnam;
- e) Reports on periodic quality reviews with regard to the registered drugs, drug raw materials being of sterilized form.
- 3. With respect to manufacturers of raw materials that are excipients, capsule shells, the application dossier for conformity assessment of manufacturing facility shall comprise:
- a) Certificate of good manufacturing practice or inspection report on Good manufacturing practice or Manufacturer's license containing adequate information on the raw materials produced issued by the foreign country's competent authority with regard to the excipients, capsule shells;
- b) Quality Manual of the establishment in conformance with the ISO standards (ISO/TR 10013: 2001 or updated edition) or Master file of the manufacturing facility conforming to guidelines on site master file of the European Union (EU) or International pharmaceutical convention scheme (PIC/S) or World Health Organization;
- c) Only the document set out in point a of this clause shall be required of manufacturers of drug raw materials that are excipients, capsule shells categorized under clause 2 Article 96 of this Decree shall be required.4. For manufacturers of drug raw materials that are medicinal materials, the application dossier for conformity assessment shall comprise of:
 - a) Certificate of good manufacturing practice or Good manufacturing practice inspection report;
- d) Quality Manual of the establishment in conformance with the ISO standards (ISO/TR 10013: 2001 or updated edition) or Master file of the manufacturing facility conforming to guidelines on site master file of the European Union (EU) or International pharmaceutical convention scheme (PIC/S) or World Health Organization;
 - c) List of medicinal materials that have been supplied or intended to be supplied to Vietnam;
- c) Documentation, information pertaining to the cultivation, exploitation areas of the medicinal materials already supplied or intended to be supplied to Vietnam;
- d) Manufacturers of drug raw materials that are medicinal materials belonging to the cases stipulated under clause 2 Article 96 of this Decree shall only be required to submit the document specified in point a, c and d of this clause.
- 5. Requirements for dossiers requesting for good manufacturing practice conformity assessment of a manufacturing facility:
- a) A dossier requesting for conformity assessment of manufacturing facility shall be prepared in 01 copy in English or Vietnamese language, of which all constituting documents must be printed legibly, assembled following the order prescribed in clause 1, 2, 3 and 4 of this Article; there must be a divider tab between sections, a cover page and an index of documents.
- b) Certificate of good manufacturing practice, inspection report on good manufacturing practice shall follow the provisions of clause 1, 2, 3 and 4 of this Article, Manufacturer's license stipulated in clause 1, 2 and 3 of this Article shall be submitted in original copy or authenticated duplicate copy and must be still valid at the point of submission. Documents that do not specify a validity term must be issued or published within the 03 years up to the point of submission.
- Article 99. Procedures, formalities, competence in receiving dossiers and conducting conformity assessment of manufacturing facilities



- 1. Ministry of Health shall receive application dossiers for, and conduct Good manufacturing practice conformity assessment of, foreign manufacturing facilities; prepare assessment reports and provide notification of assessment results according to the following timelines:
- a) 30 days from the date of receipt of a complete dossier in the case of mutual recognition; mutual acceptance of inspection, audit outcomes of good manufacturing practice from pharmaceutical regulatory authorities
- b) 60 days from the date of receipt of a complete dossier in the case of documentary examination;
- c) 90 days from the date of receipt of a complete dossier as regards the cases referred to in point b clause 3 Article 96 of this Decree or from the notification date of results of dossier evaluation for certificate of marketing registration or results of conformity assessment for good manufacturing practice and plan for onsite assessment as regards the cases referred to in point a and c clause 3 Article 96 of this Decree.
- 2. In the event that the manufacturer requests to change the scheduled plan for on site assessment, the timelines stipulated in point c clause 3 of this Article shall be counted from date of receipt of the manufacturer's request letter.
- 3. In the event that certificate of good manufacturing practice or manufacturer's license expires at the point of dossier examination, inspection report on good manufacturing practice conformity dated more than 03 years since inspection date or the Site master file on the manufacturing facility does not contain adequate information according to requirements, Ministry of Health shall issue a written notification requesting the manufacturer to submit supplementation;
- a) The registrant shall submit the follow supplementation within a maximum of 90 days with regard to the Site master file for manufacturing facility; 06 months with regard to Certificate of good manufacturing practice or manufacturer's license of inspection report on Good manufacturing practice;
- b) Within 30 days from the date of receipt of the dossier supplementation, Ministry of Health shall provide notification of the assessment results.
- 4. Within 10 working days from the date the assessment results become available, Ministry of Health shall publicize on its web portal the List of manufacturing facilities that are recognized, assessed.

Article 100. Responsibilities of foreign registrants, foreign manufacturers of drugs, drug raw materials in the inspection, assessment for good practice conformity of foreign manufacturing facilities and cases warranting suspension from accepting submission of application dossiers for issuance, renewal of certificate of marketing registration for drugs, drug raw materials of registrants, manufacturers

- 1. Responsibilities of registrants of drugs, drug raw materials in relation to the inspection, assessment of good manufacturing practice conformity:
- a) Submission of dossier for conformity assessment of the drug, drug raw material manufacturing facility according to applicable requirements;
- b) Responsible for the completeness, accuracy of the dossier requesting good manufacturing practice conformity assessment; providing supplementary supporting documents at Ministry of Health's request.
- c) Coordinating with the manufacturer of the drug, drug raw material in complying with Ministry of Health's requirements pertaining to the inspection, conformity assessment of the manufacturing facility.



- d) Keeping Ministry of Health updated on the good manufacturing practice conformity status of the manufacturing facility of the drug, drug raw material. In the case the manufacturer has its manufacturer's license revoked or does not conform to good manufacturing practice at the foreign country, the registrant must notify Ministry of Health within 15 days from the notification of the respective competent authority;
- d) Responsible to cover the cost incurred for the onsite assessment of the manufacturing facility in accordance with applicable legislation.
- 2. Ceasing to accept application dossiers for the issuance, renewal of certificate of marketing registration of drugs, drug raw materials when a registrant, a manufacturer of drugs, drug raw materials commits one of the following violative acts:
- a) Having its certificate of marketing registration of the drug, drug raw material withdrawn under the provisions of point a, b, d, đ clause 1 Article 58 of Pharmaceutical law;
- b) Manufacturing drugs using raw materials of unknown sources, origins, expired drug raw materials;
- c) Having 02 or more lots of drug, drug raw material not meeting quality specification at level 2 or have 03 or more lots of drug, drug raw material not meeting quality specification within 01 year according to the competent authority's conclusion;
- d) Providing information pertinent to the technical dossier that are not research based or actual manufacturing reality of the manufacturing facility;
- d) Failure to notify Ministry of Health within 15 days from the date of notification from the foreign country's competent regulatory authority about the revocation of its manufacturer's license or non-conformity with good manufacturing practice for drugs, drug raw materials;
- e) Changing, altering a drug's shelf life, except for the cases stipulated under clause 3 Article 61 of Pharmaceutical law;
- g) Failure to notify Ministry of Health within 15 days from the date of notification form the foreign country's competent regulatory authority that the drug, drug raw material it registered is recalled or has its marketing authorization revoked in any country in the world;
- h) Failure to update information on labels, package insert or summary of product characteristics of a drug according to Ministry of Health's requirements as it is being marketed in Vietnam.
- 3. The suspension period during which the submission of application dossiers for the issuance, renewal of certificate of marketing registration for drugs, drug raw materials is declined, counting from the notification date of the competent authority regarding the violative act, shall be as follows:
- a) From 03 to 05 years as regards the cases stipulated under point d clause 1 Article 58 or Pharmaceutical law;
- b) From 01 to 02 years as regards the cases stipulated under point a, d clause 1 Article 58 of Pharmaceutical law and point b, c, d, d, e clause 2 of this Article;
- c) From 06 months to 01 year as regards the cases stipulated under point b clause 1 Article 58 of Pharmaceutical law and point g, h clause 2 of this Article.
- 4. Application dossiers for certificate of marketing registration for drugs, drug raw materials from violating establishments referred to under point a, b, c, d, đ, e clause 2 of this Article that are submitted before the date of corrective actions being imposed shall become void. Past the suspension period specified under clause 3 of this Article, an establishment wishing to register drugs, drug raw materials must submit application dossiers in accordance with the provisions of Pharmaceutical law.

Chapter VI

COMPETENCE, FORMAT, FORMALITIES FOR RECALLS OF DRUG RAW MATERIALS, HANDLING MEASURES OF RECALLED DRUG RAW MATERIALS



Article 101. Formalities, scope for the recall of drug raw materials

- 1. Recall format:
- a) Mandatory recalls are recalls effectuated according to the decision of the state competent authority;
- b). Voluntary recalls are recall effectuated at the initiative of a registrant, manufacturer, importer, exporter of drugs, drug raw materials.
 - 2. Scope of recall:
- a) Drug raw materials shall be recalled in full from establishments trading, using such raw materials, except for the cases referred to in point b of this clause;
- b) In the case of raw materials not meeting to quality specification as a result of errors during storage, transport, distribution or raw materials used for incorrect purposes, the recall shall only be effectuated on the impacted raw material portion from the concerned establishments;
- c) The scope of the recall must be stated clearly in the competent authority's recall decision or the notice of voluntary recall notice of the registrant, manufacturer, importer of the drug, drug raw material.

Article 102. Competence and formalities for recalls of drug raw materials

- 1. Competence in issuing recall decisions
- a) Ministry of Health shall make judgement on a drug raw material warranting recall and issue a recall decision for the violative drug raw material in the case of mandatory recalls.
- b) Domestic manufacturers, importers of drug raw materials shall draw the conclusion if a drug raw material should be recalled and issue a recall decision for it in the case of voluntary recalls.
 - 2. Procedures for drug raw material recalls
- a) Within 48 hours from the point a conclusion is made for the recall of a violative raw material, Ministry of Health shall issue the recall decision, or the establishment referred to in point b clause 1 of this Article shall issue the recall decision and report the recall to Ministry of Health. The recall decision shall be sent to domestic manufacturers, importers of raw materials, Health Departments and published on Ministry of Health's web portal in the case of mandatory recall.
- b) Within 5 working days from the date of receipt of the recall decision, the domestic manufacturers, importers of drug raw materials must communicate information relating to the drug raw material to be recalled to the manufacturers, trading establishments that purchased the such raw material; they must at the same time conduct the recall, receive the recalled drug raw materials returned from manufacturers, trading establishments.
- c) The recall of drug raw materials shall be completed within 30 days from the date the recall decision is issued.
- d) Within 10 days from completion of the recall, the establishment responsible for the recall must send Ministry of Health a report on the recall outcomes, accompanied by a duplicate copy of the recall dossier of the drug raw material, certified by the establishment's seal. The recall dossier shall comprise documents reflecting the quantity of the raw materials that was produced, imported, recalled, manufacturing period, import date, list of establishments that purchased the raw material, evidences on the recall being effectuated at establishments trading, using the raw material;
- d) Ministry of Health shall review the recall outcomes, conduct an evaluation of the effectiveness of the recall or enforce a coercive recall in the event that the domestic drug raw material manufacturers, importers are unable to perform the recall according to the provisions of point b or point c of this clause.

Article 103. Responsibilities for recalls of drug raw materials

1. Responsibilities of domestic manufacturers, importers regarding the drug raw material subject of a recall:



- a) Making judgement on a drug raw material warranting recall and issuing the decision to recall the drug raw material in the case of voluntary recalls;
 - b) Discontinuing the business operations involving the drug raw material subject to recall;
- c) Taking the lead in, coordinating with relevant organizations, individuals in announcing information regarding the drug raw materials subject to recall and execute the recall, receive the recalled drug raw material;
 - d) Handling of recalled drug raw materials;
- d) Paying the costs associated with the recall (including coercive recall cases), handling the recalled drug raw material, paying damages in accordance with applicable legislation;
 - đ) Reporting to Ministry of Health on the recall of the drug raw material and its outcome.
 - 2. Responsibilities of distributors regarding the drug raw material subject to recall
 - a) Discontinuing the trading, distribution of the drug raw material subject to recall;
- b) Notifying and carrying out the recall, receive the recalled drug raw material returned by manufacturers of, establishments using, the raw materials;
 - c) Returning the recalled drug raw material to its suppliers;
- d) Paying the costs associated with the recall (including coercive recall cases), handling the recalled drug raw material and pay damages in accordance with applicable legislation if found at fault.
 - 3. Responsibilities of manufacturers using the drug raw material subject to recall
 - a) Discontinuing the use of drug raw material subject to recall;
 - b) Returning the recalled drug raw material to its suppliers.
 - 4. Ministry of Health shall be responsible for the following:
- a) Drawing the conclusion regarding a drug raw material warranting recall and issuing the decision to recall the drug raw material in the case of mandatory recalls;
- b) Reviewing recall reports, recall outcomes and giving feedback opinion on the action proposals from manufactures, trading establishments for the handling, remedial, recycling of the recalled raw material;
- c) Inspecting, supervising the deployment and execution of recalls of drugs, drug raw materials; take actions against violating establishments according the applicable legislation;
- d) Direct Health Departments in the inspection, supervision of the deployment and execution of recalls of drug raw materials, handling violating establishments in the jurisdiction;
- d) Deciding on the coercive enforcement of recalls where domestic manufacturers, importers of drug raw materials do not execute the recalls as required;
- e) Publicizing on its web portal information pertinent to the recalled drug raw material in the case it is subject to being destroyed.
 - 5. Health Department shall have the following responsibilities:
- a) Communicating to manufacturers, trading establishments in the jurisdiction information pertinent to recalls of drug raw materials;
- b) Inspecting, supervising the deployment and execution of recalls of drug raw materials, handle violating establishments in the jurisdiction;
- c) Reporting to Ministry of Health on cases of manufacturers, trading establishments found not carrying out or not fully carrying the recall of drug raw materials.

Article 104. Handling of recalled drugs raw materials

1. Drug raw materials that are recalled medicinal materials, pharmaceutical substances shall be subject to destruction in the following cases:



- a) The recalled drug raw materials are raw materials produced not for the purpose of human use but are labelled as such;
- b) The recalled drug raw materials are raw materials for which the certificate of marketing registration was issued based on a falsified documentation;
 - c) The recalled drug raw materials are raw materials of unknown sources, origins;
- d) Pharmaceutical materials that are produced, presented or labelled with the intent to fake a manufacturer, manufacturing country, country of origin;
 - đ) Counterfeit medicinal materials;
- e) Medicinal materials that are marketed without a certificate of marketing registration certificate or a published quality specification according to applicable regulations.
- g) The recalled drug raw materials are component raw materials of a drug subject of a World Health Organization's warning as not safe, effective for users.
- 2. Recalled drug raw materials shall be allowed to be corrected and reused in the following cases:
- a) Drug raw materials that are recalled for non-conformance with labelling requirements for drugs, drug raw materials according to the provisions of Article 61 of Pharmaceutical law or other applicable legislations;
- b) Drugs raw materials that are recalled as a result of them being produced at a site different from that recorded in the registration dossier but by the same manufacturer at another site that has been licensed for manufacturing by the competent authority.
- 3. Recalled drug raw materials, except raw materials being narcotic, psychotropic substances, drug precursors, that are not of the categories stipulated in clause 1 and 2 of this Article shall be allowed for recycling if they are domestically produced or re-exported if they are imported materials or repurposed in accordance with the provisions of clause 4 of this Article.

Recalled drug raw materials that are stipulated in this clause if not recycled, re-exported or repurposed must be destroyed.

- 4. Formalities for correction, recycling, re-exportation, repurposing of drug raw materials:
- a) Establishments owning the recalled drug raw materials wishing to repurpose, correct, recycle or re-export such materials must prepare and send to Ministry of Health a proposal letter enclosed with a plan for repurposing or of corrective measures or recycling procedures;
- b) The correction, recycling, re-exportation of drug raw materials shall only be carried out after a written consent from Ministry of Heath has been obtained;
- c) Within 03 months from receipt of the establishment's proposal letter, Ministry of Health shall issue a written response.

With regard to imported raw materials to be re-exported, Ministry of Health shall notify the competent regulatory authority of the receiving country for their information and regulatory coordination.

- 5. Formalities for drug raw material destruction:
- a) The head of the establishment owning the raw materials requiring destruction shall issue a decision to set up a Council for drug raw material destruction. The Council shall compose of at least 03 (three) persons, of whom one must be the head and one the pharmacist in charge of the establishment;
- b) The destruction of drug raw materials shall be carried out in such a way as to ensure long term health for humans and animals and prevent environmental pollution in accordance with environmental legislation;
- c) The establishments trading in the violative drug raw materials shall be responsible for the cost of destruction of such drug raw materials;



d) The destruction of controlled drug raw materials shall be carried out in accordance with the provisions of Article 48 of this Decree.

CHAPTER VII

DOSSIERS, PROCEDURES, FORMALITIES AND COMPETENCE IN THE CONFIRMATION OF CONTENT OF DRUG INFORMATION, DRUG ADVERTISEMENT

Article 105. Formats of drug information dissemination

Drug information for healthcare practitioners shall be disseminated under the following formats:

- 1. Drug information disseminated through "Drug introducers".
- 2. Publication of drug information materials.
- 3. Drug introducing workshops.

Article 106. Establishments acting as applicant in application dossiers for confirmation of drug information content

- 1. Establishments eligible to act as applicant in dossiers for content confirmation of drug information shall comprise:
 - a) The establishment that registers the drug in Vietnam;
- b) The delegated representative office in Vietnam of the very foreign establishment that registers the drug in Vietnam, that is delegated by the latter the task of applying for confirmation of drug information content;
- c) The pharmaceutical business establishment of Vietnam that is delegated the task by the establishment referred to in point a clause 1 of this Article;
- d) Drug importers of Vietnam shall be allowed to disseminate drug information under the format stipulated in clause 3 Article 105 of this Decree only on the drugs not yet licensed for marketing which they themselves imported.
- 2. The registrant of the drug, even when delegating the task of applying for confirmation of drug information content to the establishment referred to in point b or c clause 1 of this Article, the drug importer of Vietnam acting as applicant in the application dossier, shall be responsible for the content of the drug information .

Article 107. Issuance, reissuance of confirmation certificate of drug information content and modification of drug information for which a confirmation certificate has been issued

- 1. Confirmation certificate of drug information content shall be issued to the following cases:
- a) Drug information contents that are subject of a confirmation application for the first time;
- b) Drug information contents for which a confirmation certificate has been issued but have undergone changes in registrant; drug name, composition, strength, concentration, dosage form, indication, contraindication, dosage, route of administration, use of the drug on special target patients, drug alert and safety related information
- 2. Certificate of confirmation of drug information content shall be reissued on those that were previously confirmed according to the provisions of this Decree and in the following situations:
- a) Confirmation certificate of drug information content was lost, damaged;
- b) Information recorded in the confirmation certificate of drug information content is erroneous due to the fault of the issuing authority



3. Modification of drug information content for which a Confirmation certificate has been issued shall be applicable in the cases of changes in content other than those specified in point b clause 1 of this Article.

Article 108. Application dossier for confirmation certificate of drug information content

- 1. An application dossier for confirmation certificate of drug information content under the format stipulated under clause 2 Article 105 of this Decree shall comprise the following documents
- a) Letter requesting for confirmation of drug information content conforming to Form no. 01 in Appendix VII of this Decree
- b) Mockup of drug information content;
- c) Specimen of current label and package inserts of the drug, approved by Ministry of Health;
- d) Reference materials related to the drug information content for which confirmation is being sought (if any);
- d) Certificate of marketing registration of the drug;
- e) License for formation of representative office in Vietnam of foreign enterprise in the case a foreign establishment applying for confirmation of drug information content; or certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business in the case a pharmaceutical business establishment of Vietnam applying;
- g) Power of attorney, whereby the registrant of the drug delegates to another establishment the task of applying for confirmation of drug information content in the case of delegation of authority.
- 2. An application dossier for confirmation certificate of drug information content under the formats stipulated under clause 3 Article 105 of this Decree shall comprise the following documents:
- a) Letter requesting for confirmation of drug information content conforming to Form 02 in Appendix VI of this Decree:
- b) Drug information content;
- c) Specimen of current label and package insert of the drug, approved by Ministry of Health;
- d) Reference materials related to the drug information content for which confirmation is being sought (if any);
- đ) Certificate of marketing registration or import license of the drug;
- e) License for formation of representative office in Vietnam of foreign enterprise in the case a foreign establishment applying for confirmation of drug information content; or certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business in the case a pharmaceutical business establishment of Vietnam applying.
- g) Power of attorney, whereby the registrant of the drug delegates the task of applying for confirmation of drug information to another establishment in the case of delegation of authority;
- h) Agenda of drug introducing workshop.

Article 109. Application dossier for reissuance of confirmation certificate of drug information content

- 1. Application for reissuance of Confirmation certificate of drug information content conforming to Form no. 03 in Appendix VI of this Decree.
- 2. Mockup of the drug information or content of the drug information subject of the application for Certificate reissuance.



3. Certification that the drug content was incorrectly written due to an error of the certificate issuing authority with regard to the case stipulated in point b clause 2 Article 017 of this Decree.

Article 110. Application dossier for modification of drug information content of which a Confirmation certificate has been issued

- 1. Application dossier for modification of drug information content of which a Confirmation certificate has been issued conforming to Form no. 04 in Appendix VI of this Decree, calling out the contents requiring modification, reasons of the modification request.
 - 2. Documentation substantiating the changes leading to the modification request.

Article 111. Requirements of documents constituting the dossier for the issuance, reissuance of confirmation certificate of drug information content, modification of drug information content for which a confirmation certificate has been issued

- 1. The documents stipulated in point c and đ clause 1; point c and đ clause 2 Article 108 of this Decree shall be submitted in duplicate copy.
- 2. The documents stipulated in point d and e clause 1 and point d and e clause 2 Article 108 and clause 2 Article 110 of 7 of this Decree shall be submitted in duplicate copy certified by the applicant establishment if issued by Ministry of Health, in authenticated duplicate copy if not issued by Ministry of Health.
- 3. The documents stipulated in point g clause 1 and point g clause 2 Article 108 of this Decree shall be submitted in original or authenticated duplicate copy.
- 4. The documents stipulated in clause 3 Article 109 of this Decree shall be submitted in original copy.
- 5. The documents stipulated in point b clause 1, point b clause 2 Article 108 and clause 2 Article 109 of this Decree shall be submitted in original and in 02 copies each.
- 6. An application dossier for issuance, reissuance of Confirmation certificate of drug information content shall be prepared as follows:
- a) 01 mockup in the case of the dossier stipulated in clause 1 Article 108 of this Decree or 01 content of drug information in the case of the dossier stipulated in clause 2 Article 108 of this Decree for a drug;
- b). 01 mockup in the case of the dossier stipulated in clause 1 Article 108 of this Decree or 01 content of drug information in the case of the dossier stipulated in clause 2 Article 108 of this Decree for 02 or more drugs of the same active ingredient and route of administration by the same manufacturer but of different strength or dosage form.
- 7. The documents shall be printed on A4 sized paper. All constituting documents of the dossier must be stamped across the margins with one impression of the seal of the establishment requesting for content confirmation.

Article 112. Requirements of presentation format of drug information

- 1. Drug information content must satisfy the following requirements:
- a) Containing the drug information stipulated in point a clause 5 Article 76 of Pharmaceutical law and shall not contain information, images not directly related to the drug or the use of the drug and similar information, images stipulated in Article 126 of this Decree;
- b) Drug information content must have its supporting references clearly footnoted, citations from supporting literatures must be annotated as such. Citations must convey the information correctly, without inferences or redactions, additions intending to create misunderstanding as to the drugs' safety, effectiveness.
- c) Drug information must be presented in Vietnamese language, except when the information cannot be translated or would be devoid of meaning if translated into Vietnamese language.



- d) The font used in drug advertisement content should be clear, legible but should not be smaller than 12 font type of Vntime or Times New Roman on A4 sized paper.
- 2. Drug information content must have the wording "Drug information materials" printed on top of every page. Materials composing of multiple pages must be consecutively numbered, the top page must indicate clearly where to find detailed information on the product (specific page number) and printed: Number of Confirmation certificate of drug information content Ministry of Health XNTT/XX/QLD-TT, date ... month ... year...
- 3. In the case of drug information being disseminated by means of drug introducing workshops, the content of drug information shall also indicate the name, academic title of presenters who are holder of professional qualifications in medicine or pharmacy suitable with the type of drugs to be introduced.

Article 113. Formalities for the issuance of confirmation certificate of drug information content

- 1. Establishments applying for content confirmation of drug information shall submit a request dossier to the competent authority in accordance with Article 116 of this Decree.
- 2. Within 15 days from the date of receipt of a complete dossier, the dossier receiving authority shall issue a Confirmation certificate using Form no. 05 or 06 in Appendix VII of this Decree. In case of refusal, the dossier receiving authority shall respond in writing and provide the reasons of the refusal.
- 3. Where there is a follow up request for dossier revision, supplementation, within 15 days from the date of receipt of a complete dossier, the dossier receiving authority shall issue a written notification requesting the establishment to revise, supplement the contents in accordance with the following:
- a) The written notification shall specify the documents, contents requiring revision, supplementation;
- b) Within 15 days from the date of receipt of the follow up submission addressing the requirements, the dossier receiving authority shall issue a Confirmation certificate using Form no. 05 or 06 enclosed in Appendix VI of this Decree, otherwise it shall issue a non-issuance notification stating the reasons;
- c) Within 90 days from the date the dossier receiving authority issue the written notification for dossier revision, supplementation, the establishment shall submit the revised, supplemented dossier as required. Past this timeline [if the establishment fails to respond] the dossier that was submitted shall become void.
- 4. During the pendency of dossier processing, the dossier receiving authority may suspend the confirmation and issue a written notification of the suspension reasons if it discovers that the information about the drug safety and effectiveness in the package insert is not yet appropriate, not yet updated to reflect the competent regulatory authority's requirements or the drug specific professional materials, guidelines that are issued, recognized by Ministry of Health. The confirmation suspension period shall last until the establishment resubmit the updated, revised drug information so as to ensure safety for drug users.
- 5. At least 03 days prior to proceeding with drug information dissemination under the formats stipulated in clause 03 Article 105 of this Decree, the establishment holder of confirmation certificate for drug information content shall send a letter to the Health Department where the workshop is to take place informing them of the event format, location and time, accompanied by a duplicate copy of the Confirmation certificate.

If there are changes in the venue, time of the workshop relative to that recorded on the confirmation certificate, the establishment shall inform the local Health Department of such changes at least 01 (one) working day in advance.



- 6. Temporary cessation of accepting new dossiers and from processing dossiers already submitted by establishments applying for confirmation of drug information including establishments that are delegated to apply for it referred to in point b, c clause 1 Article 106 of this Decree when they commit one of the following violative acts:
- a) Altering, falsifying legal documents of competent regulatory authorities constituting the application dossier for confirmation of content of drug information, drug advertisement;
- b) Dissemination of drug information, drug advertisement before obtaining a confirmation by the competent authority or disseminating drug information, drug advertisement that deviates from the contents that were confirmed:
- c) Using certifications not yet confirmed by Ministry of Health, using material interests, misusing the reputation of organizations, individuals, symbols, images, positions, prestige, correspondences, testimonials for drug information, drug advertising purpose;
- d) Using the results of clinical trials, pre-clinical trials, test results, results of bioequivalence studies not yet recognized by Ministry of Health for drug information, drug advertising purpose;
- d) Drug information, drug advertisements undergoing changes in content requiring the issuance of a confirmation certificate referred to in point b clause 1 Article 107 or point b clause 1 Article 120 of this Decree.
- 7. The suspension period during which the submission of application dossiers for confirmation of drug information, drug advertisement is declined, counting from the date the notification of the competent authority regarding the violative act is issued, shall be as follows:
 - a) From 01 to 02 years for the cases stipulated in point a clause 6 of this Article;
 - b) From 06 to 12 months for the cases stipulated in point b, c or d clause 6 of this Article;
 - c) From 03 to 06 months for the cases stipulated in point & clause 6 of this Article.

Article 114. Formalities for the reissuance of confirmation certificate of drug information content

- 1. Establishments applying for reissuance of confirmation certificate of drug information content shall submit an application dossier to the competent authority in accordance with Article 115 of this Decree.
- 2. Within 10 working days from the date of receipt of a complete dossier, the dossier receiving authority shall reissue a Confirmation certificate using Form no. 05 or 06 enclosed in Appendix VI of this Decree.

Article 115. Formalities for the modification of drug information content for which a confirmation certificate has been issued

- 1. Establishments applying for modification of drug information content for which a confirmation certificate has been issued shall submit an application dossier to the competent authority in accordance with Article 116 of this.
- 2. Within 07 working days from the date of receipt of the written request, if the dossier receiving authority does not respond in writing, the establishment shall proceed with the modification. If the modification request is refused, the dossier receiving authority shall respond in writing and provide the reasons of the refusal.

Article 116. Competence for the issuance, reissuance of confirmation certificate of drug information content and modification of drug information content for which a confirmation certificate has been issued



- 1. Ministry of Health shall issue, reissue Confirmation certificates of drug information content and modify the drug information content for which a Confirmation certificate has been issued with regard to the format stipulated in clause 2 Article 105 of this Decree.
- 2. Health Departments shall issue, reissue Confirmation certificates of drug information content and modify the drug information content for which a confirmation certificate has been issued with regard to the formats stipulated in clause 1 and 3 Article 105 of this Decree.

Article 117. Validity term of Confirmation certificate of drug information content

- 1. Confirmation certificate of drug information content shall be valid nationwide.
- 2. Confirmation certificate of drug advertisement content shall not specify a validity term and shall cease to be valid in the following cases:
- a) The Certificate of marketing registration, import license of a drug is withdrawn;
- b) Changes in information resulting in the need for the issuance of a Confirmation certificate of drug information under the provision of point b clause 1 Article 107 of this Decree.

Section 2

CONFIRMATION OF DRUG ADVERTISEMENT CONTENT

Article 118. Media for drug advertising media

Drugs shall be advertised to the public on media according the provision of Article 17 of the Law on advertising.

Article 119. Establishments acting as applicant in application dossiers for confirmation of drug advertisement content

- 1. Establishments eligible to act as applicant in dossiers for confirmation of drug advertisement content shall comprise:
 - a) The registrant of the drug in Vietnam;
- b) The representative office in Vietnam of the foreign establishment registering the drug in Vietnam and which is delegated by the latter;
- c) The pharmaceutical business establishment of Vietnam that is delegated by the establishment referred to in point a clause 1 of this Article;
- 2. The drug registrants, including cases where the application for confirmation is delegated to establishments referred to in point b, c clause 1 of this Article shall be responsible for the content of drug advertisement disseminated.

Article 120. Issuance, reissuance of confirmation certificate of drug advertisement content and modification of drug advertisement content for which a confirmation certificate has been issued

- 1. Confirmation certificate of drug advertisement shall be issued in the following cases:
- a) Drug advertisement contents that are requested for confirmation for the first time;
- b) Drug information contents for which a confirmation certificate has been issued but have undergone changes in the certificate of marketing registration, import license or the registrant of the the drug; drug name, composition, strength, concentration, dosage form, indication, contraindication, dosage, route of administration, use of the drug on special target patients, drug alert and safety related information;
- 2. Confirmation certificate for drug advertisement content shall be reissued in the following cases:



- a) Confirmation certificate of drug advertisement content was lost, damaged;
- b) Information on the Confirmation certificate of drug advertisement content is erroneously recorded due to the fault of the issuing authority.
- 3. Modification of drug advertisement content for which a Confirmation certificate has been already issued shall be effected for the cases undergoing changes other than those stipulated in point b clause 1 of this Article.

Article 121. Application dossier for confirmation certificate of drug advertisement content

- 1. An Application dossier for Confirmation certificate of drug advertisement content, except for advertisement under the format of workshops, conferences, drug introducing events, shall comprise the following documents:
- a) Application for content confirmation of drug advertisement conforming to Form no. 01 in Appendix VI of this Decree;
- b) Mockup of the drug advertisement subject of the confirmation application; audio recording, visual recording of the advertisement to be placed on audio, visual press or electronic devices, display screens and other advertisement media according to the laws on audio, dynamic advertising.
 - c) Specimen of drug's current label and package insert approved by Ministry of Health;
 - d) Reference materials relevant to the drug advertisement content (if any);
 - d) Certificate of marketing registration of the drug;
- e) License for formation of representative office of foreign enterprise in Vietnam in the case of foreign establishments applying for confirmation of drug advertisement or Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business in the case of pharmaceutical business establishment applying for it;
- g) Power of attorney from the drug registrant to the establishment applying for content confirmation of drug advertisement in the case of delegation.
- 2. An application dossier for confirmation certificate of drug advertisement under the format of workshop, conference, event shall comprise the following documents:
- a) Application for confirmation of drug advertisement content conforming to Form no. 02 In Appendix VI of this Decree;
 - b) Content of drug advertisement;
 - c) Specimen of drug's label and package insert approved by Ministry of Health;
- d) Drug related materials to be presented at the drug introducing workshop, conference, event (if applicable);
 - d) Certificate of marketing registration of the drug;
- e) License for formation of representative office of foreign enterprise in Vietnam in the case of foreign establishments applying for confirmation of drug advertisement or Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business in the case of pharmaceutical business establishment applying for it;
- g) Power of attorney from the drug registrant to the establishment applying for content confirmation of drug advertisement in the case of delegation.
 - h) Proposed agenda for the drug introducing workshop, conference, event.

Article 122 Application dossier for reissuance of confirmation certificate of drug advertisement content

- 1. Application for reissuance of confirmation certificate of drug advertisement conforming to Form no. 03 in Appendix VII of this Decree.
- 2. Mockup of the drug advertisement, audio, visual recording of the advertisement or the content of the advertisement subject of the application for confirmation certificate reissuance.



3. The Confirmation certificate that is erroneously recorded due to the fault of the issuing authority in the case referred to in point b clause 2 Article 120 of this Decree.

Article 123. Application dossier for modification of drug advertisement content for which a confirmation certificate has been issued

- 1. Application for modification of the drug advertisement for which a Confirmation certificate has been issued conforming to Form no. 04 in Appendix VI of this Decree calling out the contents to be modified, reasons of the modification;
 - 2. Documentation supporting the modification of the drug advertisement content.

Article 124. Requirements of application dossier for issuance, reissuance, of confirmation certificate, for modification of drug advertisement content

- 1. The documents stipulated in point c and đ clause 1, point c and đ clause 2 Article 121 of this Decree shall be submitted in duplicate copy.
- 2. The documents stipulated in point e clause 1, point e clause 2 Article 121 and clause 2 Article 123 of this Decree shall be submitted in duplicate copy if issued by Ministry of Health and in authenticated duplicate copy if not issued by Ministry of Health.
- 3. The documents stipulated in point g clause 1, point g clause 2 Article 121 of this Decree shall be submitted in original copy or authenticated duplicate copy.
- 4. The documents stipulated under clause 3 Article 122 of this Decree shall be submitted in original copy.
- 5. The documents stipulated in point b clause 1, point b clause 2 Article 121 and clause 2 Article 122 of this Decree shall be submitted in original copy and in 02 copies.
- 6. An application dossier for the issuance, reissuance of Confirmation certificate of a drug advertising content shall be prepared in accordance with the following:
- a) 01 mockup of or the audio recording, visual recording of the drug advertisement in the case of application dossiers referred to under clause 1 Article 121 of this Decree of 01 drug advertisement content in the case of application dossiers referred to under clause 2 Article 121 of this Decree of for a drug;
- b) 01 mock up or audio recording, visual recording of the drug advertisement in the case of application dossiers referred to under clause 1 Article 11 of this Decree or 01 drug advertisement content in the case of applications dossiers referred to under clause 2 Article 121 of this Decree for two or more drugs of the same active ingredients, administration route by the same manufacturer but of different strength or dosage form.
- 7. The documents shall be printed on A4 sized paper. For large sized, outdoors advertisement, A3 sized paper may be used with the reduction scale factor indicated. All component documents of the dossier must be stamped across the margins with one impression of the seal of the applicant establishment. If the mockup of the advertisement object is made out in special dimension, a description on A3 sized paper shall be included in the dossier, covering the following mandatory contents:
 - a) Spatial structure;
 - b) Numbering and measurement of each dimension;
 - c) Reduction scale factor.

Article 125. Requirements of drug advertisement content

- 1. The content of drug advertisement must be consistent with the following documents:
- a) Specimen of the drug label and package insert approved by Ministry of Health;
- b) The drug monograph written in Vietnam National Formulary;



- c) Professional materials, guidelines related to the drug issued or recognized by Ministry of Health.
 - 2. Drug advertisement content must cover the following mandatory information:
 - a) Drug name;
- b) Composition of pharmaceutical substances or medicinal materials recorded in the approved package insert. Vietnamese name must be used for medicinal materials, if Vietnamese name does not exist, Latin name must be used.
 - c) Indications;
 - d) Route of administration;
 - đ) Dosage;
- e) Contraindications and/or warnings for specific populations (pregnant women, nursing mothers, children, elderly patients, patients with chronic conditions).
 - g) Precautions and things to avoid, to pay attention to in the course of medication;
 - h) Side effects and adverse reactions;
 - i) Manufacturer's name and address
 - k) Warning "Read the instructions for use carefully before use";
- l) The bottom of the first page of the advertisement content must be printed with: Number of Confirmation certificate of the advertisement content of Ministry of Health:/XNQC, date ... month ... year.
- m) With regard to advertisement content composed of multiple pages, the document must be page numbered, with indication of the number of pages it contains and at which page to find detailed information of the product;
- n) Information about the drugs must have its supporting references clearly footnoted, citations from supporting literatures must be annotated as such. Citations must convey the information correctly, without inferences or redaction aiming to create misunderstandings as to the drugs' safety, effectiveness.
- 3. Advertisement contents for audio, visual press: must cover all the information set out in point a, b, c, e, i and k Clause 2 of this Article of which the content in point a, b, c, e and k must be distinctly and amply pronounced. If a drug contains more than 03 active ingredients, the name of each active ingredient or the common name of groups of vitamin, mineral, medicinal material should be read out.
- 4. Advertisement contents on electronic newspapers, webpages, electronic devices and advertising display screens and other advertising media shall be in compliance with legislation on advertising:
- a) Content of audio enhanced advertisement: advertisement content must be presented in the same way as with audio news, visual news specified in clause 3 of this Article;
- b) Content of non-audio advertisement: must cover all the information specified in in Clause 2 of this Article:

If the advertisement content cover several pages or storyboard frames, the pages or frames must be projected consecutively, with in-between pauses sufficiently long for viewers to read all the information presented; the page, frame displaying the product information must be still-standing, non-dynamic, for viewers to digest the product information. The script must be descriptive of how each of the content page is displayed in the case of multiple page advertisement.

Advertising in this form requires the advertisement content to be exclusively about one product, not to be cross advertising several products concurrently so as to prevent misunderstanding.

- 5. Content of outdoors advertisement shall only be displayed on onside of the media and shall cover the information set out in point a, b, i, k and 1 clause 2 of this Article. If the advertisement presents information related to the uses, activity, indications of the drug it must as well include all the information listed under clause 2 of this Article.
- 6. The utterances, wordings in drug advertisement content shall be in compliance with the provisions of Article 18 of Advertisement law.



- 7. The font size used in drug advertisement content should be clear, easy to read, easy to see under normal conditions and should not be smaller than 12 font size of Vntime or Times New Roman font type on A4 sized paper.
- 8. The advertisement script must be descriptive of the graphic, narrative, wording, music portions.
- 9. Drug advertisement content must contain exclusively drug related information, non-related information should not be included.

Article 126. Information, images prohibited from use in drug advertisement content

- 1. The information, images specified in Article 8 of Advertisement law.
- 2. Contents that are misleading in terms of composition, action, indication, origin of the drug.
- 3. Contents suggesting the interpretation that: this drug is number one; this drug is better than all other drugs; using this drugs is the best solution; using this drug does not require a physician's opinion; this drug is completely innocuous; the drug does not have any contraindications; the drug does not cause any undesirable effects; the drug does not cause any harmful effects.
- 4. Phrasings, words, images implying excessive inferences as to create misunderstanding as to the drug's action, indication, efficacy or over claiming the drug's action, indication, efficacy relative to those that were actually approved.
- 5. Stating the discrete action of the drug's components severally so as to over claim the drug's use or to confound the separate action of the drug's individual ingredients with that of the drug in its entirety.
- 6. Words, group of words such as "radical cure", "eliminate", "specialized in the cure of", "leading", "premier league", "first ever", "choice", "high quality", "100% guaranteed", "safe", "rid of", "cut away", "stop in its track", "immediately alleviate", "promptly alleviate", "alleviate on the spot", "immediately relieved", "completely relieved", "peace of mind", "not to worry", "no worries", recommended for use, hotline, telephone for consultation and words,, group of words denoting similar meaning.
 - 7. Indications not allowed to be included in drug advertisement content:
 - a) Indications for tuberculosis, leprosy;
 - b) Indications for sexually transmitted diseases;
 - c) Indications for insomnia;
 - d) Indications of aphrodisiac nature;
 - d) Indications for cancer, tumor conditions;
 - e) Treatment for opioid withdrawal
 - g) Indications for diabetes or similar metabolic disorders;
 - h) Indications for virus causing hepatitis, newly emerging dangerous diseases.
 - 8. Test results of drugs, drug raw materials.
 - 9. Results of pre-clinical studies;
- 10. Results of clinical trials or bioequivalence studies not yet recognized by Ministry of Health;
- 11. Using title, position, reputation, correspondences, and testimonials from organizations, individuals for drug promotion, advertising purposes;
- 12. Misusing the drugs' origin, raw materials for drug information dissemination, advertising purposes;
 - 13. Images, name, logos of healthcare professionals;
- 14. Images of animals, plants belonging to the list of protected endangered, precious, rare animals;
 - 15. Phrasings, words of anecdotal, word-of-mouth nature recommending the use of the drug.
- 16. Use of patients' images to describe pathologic conditions or the drug's action that is not appropriate with the materials relevant to the drug and the professional guidelines issued or recognized by Ministry of Health.



Article 127. Procedures, formalities for issuance, reissuance of confirmation certificate of drug advertisement content, modification of drug advertisement content for which a confirmation certificate has been issued

- 1. Establishments applying for the issuance, reissuance of Confirmation certificate of drug advertisement content, modification of drug advertisement content for which a Confirmation certificate has been issued shall submit an application dossier to Ministry of Health.
- 2. Procedures, formalities for the issuance of confirmation certificate of drug advertisement content, modification of advertisement content for which a confirmation certificate has been issued shall be undertaken along the same line with the provisions of Article 113, 114 and 115 of this Decree.

Article 128. Competence in the issuance, reissuance of confirmation certificate of drug advertisement content, modification of drug advertisement content for which a confirmation certificate has been issued

Ministry of Health shall issue, reissue certificates of confirmation for advertisement content, modify drug advertisement contents for which a confirmation certificate has been issued.

Article 129. Validity of confirmation certificate of drug advertisement content

- 1. Confirmation certificate of drug advertisement content shall not specify its validity term and shall lapse in the following cases:
 - a) Certificate of registration for marketing in Vietnam of the drug expires;
 - b) Certificate of registration for marketing of the drug is withdrawn;
- c) Changes in information resulting in the need for the issuance of a Confirmation certificate of drug advertisement under the provision of point b clause 1 Article 120 of this Decree;
- d) The drug is subject to a warning by the pharmaceutical state authority regarding its restricted use or use under supervision of a medical practitioner;
- đ) The drug contains active ingredients or medicinal materials that are removed from the Ministry of Health-issued list of non-prescription drugs.
- 2. When the Certificate of registration for marketing in Vietnam of a drug is renewed, the confirmation certificate of the drug advertisement content shall be automatically extended to match the extended validity term of Certificate of registration for marketing in Vietnam.

Chapter VIII DRUG PRICE REGULATORY MEASURES

Section 1 DRUG PRICE DECLARATION, REDECLARATION

Article 130. Dossiers declaring, redeclaring drug prices

- 1. Drug price declaration dossier:
- a) Price declaration table of foreign drugs imported to Vietnam conforming to Form. 01 in Appendix VII of this Decree.
- b) Price declaration table of domestically produced drugs conforming to Form no. 02 in Appendix VII of this Decree.
- 2. Drug price redeclaration dossiers:
- a) Drug price redeclaration table of foreign drugs imported to Vietnam conforming to Form no. 03 in Appendix VII of this Decree.



- b) Drug price redeclaration table of domestically produced drugs conforming to Form no. 04 in Appendix VII of this Decree
- 3. Dossiers for drug price declaration in the case of change of Certificate of marketing registration shall be prepared in accordance with the provisions in Clause 1 of this Article.
- 4. Dossiers requesting for supplementation, changes in information on a drug, the price of which have been declared, redeclared but have since undergone changes in information that are published but the price of which remains unchanged (except the cases referred to under clause 3 of this Article) shall be prepared as follows:
- a) Letter requesting for modification, supplementation of information of drugs the prices of which have been declared and/or redeclared conforming to Form no. 05 in Appendix VII of this Decree;
- b) Duplicate copy of the letter approved by the regulatory authority regarding the drug information content to be modified;
- 5. The dossier shall be made in 02 sets: 01 set to be sent to Ministry of Health or the People's Committee of provinces/centrally-affiliated cities in the case of price redeclaration for domestically produced drugs, the other set to be retained at the establishment premises.
- 6. Drug price shall be declared/ redeclared in Vietnamese currency inclusive of value added tax and shall be calculated on the smallest package unit. For import price, the declaration, redeclaration must be supported by information on the exchange rate at which the foreign currency is converted into Vietnam Dong at the point of declaration. The foreign currency exchange rate applicable shall be the one the drug trading businesses actually use in bank transactions either in loan repayment or currency purchase, where the drug trading business has yet to settle with the bank, the selling rate at the point of price calculation of the commercial bank where the loan was secured or the currency purchased shall be used.

Article 131. Procedures, formalities, competence for receiving dossiers for drug price declaration/redeclaration, modification, supplementation of information on the drugs of which the price has been declared/redeclared and for reviewing, publicizing declared, redeclared drug prices

- 1. For foreign drugs imported to Vietnam:
- a) Drug importers shall undertake to declare: the intended wholesale price, intended retail price of a drug (where there is a need to declare the retail price) prior to placing the first lot of the drug it imported on Vietnam market. Unless there are adjustments to be made in the intended wholesale price, retail price the importer previously declared, price declaration shall not be required on the subsequent import consignments of the drug;
- b) Drug importing establishments shall undertake to redeclare a drug's intended wholesale price, retail price where there is a need to adjust the intended whole sale price, the intended retail price upwards relative to those last declared/redeclared by the establishment itself, that are publicized on Ministry of Health's web portal;
- c) Where there is a change in Certificate of marketing registration, and prior to placing the first lot of a drug on Vietnam market, the establishment shall submit a price declaration dossier for such drug.
- d) In the course of business operation, if an exporter wishes to adjust downwards the intended wholesale price, intended retail price of a drug which it previously declared, redeclared, it shall proceed to redeclaring the reduced intended wholesale price, intended retail price accordingly.
- 2. For domestically produced drugs:
- a) Manufacturers or contract givers (in the case of contract manufactured drugs) of a drug shall undertake to declare: the intended wholesale price, intended retail price of a drug (where there is a need to declare the retail price) of a drug before place the first lot of the drug on Vietnam market.



Unless there are adjustments to be made in the intended wholesale price, retail price they previously declared, price declaration shall not be required on the subsequent lots of drug produced;

- b) Manufacturers or contract givers (in the case of contract manufactured drugs) of a drug shall undertake to redeclare the intended wholesale price, intended retail price when there is a need to adjust upwards the intended wholesale price, intended retail price publicized on Ministry of Health's web portal that they previously declared;
- c) Where there is a change in Certificate of marketing registration, and prior to placing the first lot of a drug on Vietnam market, the establishment shall submit a price declaration dossier for such;
- d) In the course of business operation, if a manufacturer or a contract giver (in the case of contract manufactured drugs) of a drug wishes to adjust downwards the intended wholesale price, intended retail price it previously declared, redeclared, it shall proceed to redeclaring the reduced intended wholesale price, intended retail price accordingly.
- 3. Competence for receiving dossiers declaring, redeclaring drug prices:
- a) Ministry of Health shall arrange to receive and review dossiers declaring, redeclaring prices of foreign drugs imported to Vietnam, dossiers declaring prices of domestically produced drugs, dossiers requesting supplementation, modification of information of drugs of which the prices have been declared, redeclared;
- b) People's Committee of provinces, centrally affiliated cities shall arrange to receive and review dossiers redeclaring prices of domestically produced drugs from establishments having manufacturing facilities located in the respective provinces, cities.

Article 132. Responsibilities of drug price regulatory authorities in the implementation of drug price declaration, re-declaration regulations

- 1. In the course of drug price inspection, control, if a published declared, redeclared price point is found not reasonable at the time of the inspection, a written notification shall be issued by the competent authority referred to under Clause 3 Article 131 of this Decree to the declarant establishment requesting it to review the price point that was declared, redeclared and providing the reasons for such request.
- 2. If, in the course of inspection, the drug price regulatory authority over drug price and competent persons find a drug business establishment to be in violation of drug price regulations, they shall handle the case themselves, refer the case to the competent authority for corrective actions according relevant legislation in the following situations:
- a) Not declaring, not redeclaring drug prices; incomplete declaration of drug prices according to applicable regulations;
- b) Not reviewing and adjusting the declared price after receiving written notification to the effect from the drug price regulatory authority;
- c) Selling drugs at a price higher than the still effective declared, redeclared price.
- 3. With regard to pharmaceutical business establishments that commit more than 02 violations or have more than 02 violative products within a period of 01 year, the drug price regulatory authority shall consider and impose the following sanctions:
- a) Ceasing to accept their submission of application dossiers for confirmation of drug information, drug advertisement content;
- b) Ceasing to accept their submission of application dossier for importation of drugs that are not yet licensed for marketing in Vietnam;
- c) Ceasing to accept their submission of application dossiers for the issuance, renewal of certificate of marketing registration of drugs, drug raw materials



4. The suspension period during which submission of application dossiers is not accepted as stipulated in Clause 3 of this Article shall be from 03 to 12 months starting from the day the notification letter of violative conducts is issued by the competent authority.

Article 133. Responsibilities of business establishments in the implementation of price declaration, redeclaration requirements

- 1. Pharmaceutical business establishments shall be responsible for complying with the provisions on drug price declaration, redeclaration and other provisions regarding the management of drug price of this Decree and pertinent legal normative documents; they shall be responsible before the laws regarding the drug price they declare, redeclare and the accuracy of the data, reports, information they provide.
- 2. Pharmaceutical business establishments shall not sell a drug before its declared, redeclared prices are publicized on Ministry of Health's web portal, which were declared either by the manufacturer, or the manufacturing contract giver, exporter of such drug.
- 3. Pharmaceutical business establishments shall not wholesale, retail a drug at a price higher than the price it declared, redeclared for such drugs that is publicized on Ministry of Health's web portal.
- 4. In the case the competent regulatory authority issues a written notification to the declarant establishment requesting for the review of the price point it has declared, redeclared, which was publicized on Ministry of Health's web portal, within 60 days from the date of such notification, the declarant establishment must respond in writing, enclosing pertinent documents to justify the rationality of the price point it has declared, redeclared or adjust the price downward to a reasonable level. Past this time limit, if the establishment fails to respond, the declared, redeclared price point that was publicized shall cease to be valid and removed from Ministry of Health's web portal.

Article 134. Principles for reviewing, publicizing declared, redeclared drug prices

- 1. The review, determination of the rationality of declared, redeclared drug prices shall be based on the following factors:
- a) Prevailing price of similar drugs of the same technical grouping in the domestic market or the price of the drug in other countries' market where there are no similar drugs in the domestic market.
- If a declarant establishment proposed a declared price for a drug that is higher than the prevailing price level of similar drugs of the same technical criteria group in the domestic market or average price of the drug in other countries, the competent authority shall consider and review the declared price against the supporting documentation provided by the declarant establishment to substantiate the drug's therapeutic effectiveness, compare cost and benefit of the drug, demonstrate the manufacturing technology and techniques involved, illustrate the cost structure of the drug, using Form no. 09 and 10 in Appendix VII of this Decree, and other documents justifying the rationality of the declared price of the drug.
- b) Price movement of input factors such as raw materials, consumables, exchange rates, wage and some other related costs in the case of price upward adjustment. The competent authority shall consider and review the declared price against the supporting documentation provided by the declarant establishment regarding the price movement of input factors such as raw materials, consumables, exchange rates, labor costs, other associated costs to justify the rationale and the rate of the adjustment, ensuring that the price increase rate is not be higher than the impact rate resulted from such price movement of input factors.
- c) Import price, total cost price of the drug.
- d) Market demand and supply relationship, competitive capabilities, quality factors of the drug, bioequivalence-proven drugs other factors influencing the price of the drug and the assurance of drug supply sources.



- 2. A declared drug price that is fair and publicized on Ministry of Health's web portal when fulfilling the following principles:
- a) Not higher than the price that was declared for the same drug product or a drug product of different trade name but of the same active ingredient, concentration, strength, dosage form from the same manufacturing establishment that was publicized on Ministry of Health's web portal.
- b) Not higher than the highest price that was declared within the most recent 03 years for a drug of the same active ingredient, concentration, strength, dosage form and of the same technical criteria group, that was publicized on Ministry of Health's web portal, taking into account the price appreciation announced by General Office of Statistics which is calculated from the point the price of the drug having the highest price was declared, redeclared.
- c) In the case of a drug having no comparator the same active ingredient, concentration strength, dosage form available in Vietnam market, the declared import price, wholesale price for the drug shall not be higher than the average import price, average wholesale price of such drug as it is imported to and marketed in ASEAN countries.
- d) The declared import price of foreign drugs imported to Vietnam must match the import price of the drugs recorded on the customs declaration form at the point of declaration.
- 3. Redeclared drug prices that are adjusted upwards shall be publicized if satisfying the requirements of point b and point d clause 1 of this Article. In case a redeclared drug price is adjusted downwards, due consideration shall be taken and announcement made on Ministry of Health's web portal.
- 4. If a declared, redeclared drug price that is found not yet reasonable and not yet publicized on Ministry of Health's web portal and the declarant, redeclarant establishment provides a written justification for it, the price review and publication shall be carried out based on the following principles:
- a) If the declarant, redeclarant establishment responds with price adjustment to a level in line with the provisions of clause 2 of this Article, such adjusted price shall be publicized on Ministry of Health's web portal.
- b) If the declarant, redeclarant establishment responds with justifications and declares, redeclares a price point that is still not in line with the provisions of clause 2 of this Article, the redeclared price shall be considered and reviewed against the supporting documentation provided by the declarant establishment referred to in clause 1 of this Article and if found reasonable shall be publicized on Ministry of Health' web portal.
- 5. Drug price regulatory authority shall form an expert panel on drug prices to review the justification of dossiers declaring/redeclaring drug prices.
- 6. The Minister of Health shall set up a Cross functional council on drug price composing of representatives of Ministry of Health, Ministry of Finance, Vietnam Social Insurance and relevant entities for the latter to provide Minister of Health with consultative inputs on reviewing drug prices and making decision on the rationality of declared, redeclared drug prices in the cases of:
- a) The declared drugs having a concentration, strength that is different from those of the drugs already publicized on Ministry of Health's web portal;
- b) Drugs that have a dosage form different from that of the drugs which were publicized on Ministry of Health's web portal and have a price point higher than the highest price of a drug of the same active ingredients, concentration, strength and of the same technical criteria that was publicized on Ministry of Health's in the most recent 03 years;
- c) New drugs;
- d) Drugs belonging to the List of drugs subject to price negotiation, originator drugs, drugs produced on EU-GMP or PIC/S-GMP-compliant manufacturing lines of manufacturers belonging to ICH member countries or Australia, drugs produced on WHO-GMP-compliant manufacturing lines



certified by Ministry of Health, and licensed for marketing by the competent authority of ICH member countries or Australia, that are subject of a redeclared price increase of the following rates:

- More than 10% for a drug of which the price of the smallest package unit ranges from 5,000 (five thousand) đồng to 100,000 (one hundred thousand) đồng.
- More than 7% for a drug of which the price of the smallest package unit ranges from 100,000 (one hundred thousand) đồng to 1,000,000 (one million) đồng.
- More than 5% for a drug of which the price of the smallest package unit is more than 1,000,000 (one million) đồng.
- 7. The Minister of Health shall provide for the specifics of the organizational structure and operation of the Cross-functional council on drug price.

Article 135. Drug price posting

- 1. Responsibilities for drug price posting:
- a) Drug wholesalers shall undertake to post the wholesale price of each type of drugs at the place of transaction or the drug selling place of the drug wholesalers.
- b) Drug retailers shall undertake to post the retail price of each of the drug type of drugs sold at their retail outlets.
- c) Drug wholesalers, drug retailers shall not sell drugs at a price higher than the one they have posted.
- 2. Requirements of drug price posting:
- a) The posting of wholesale price shall be performed by way of public announcement on a board, in paper or other suitable means and shall ensure visibility, identification by customers, competent state authorities.
- b) The posting of drug retail price shall be performed by way printing, writing down, or sticking the retail price on the packaging containing the drugs or the drugs' outer packaging; or announcing the prices on a board, in paper or other suitable means and shall facilitate visibility, identification by customers, competent authorities, and that the mandatory content of drug's drug labels are not obscured from view.
- c) The currency used for price posting shall be Vietnam Đồng.
- d) The posted price shall cover taxes, fees and charges (if any) associated with the drugs.

Article 136. Provisions for retail mark-ups of retailers operating on the premises of medical service establishments

- 1. The retail price of a drug at a drug retail outlet shall comprise the drug purchase price recorded on its invoice and the retail mark-up calculated as retail mark-up level multiplied by purchase price, specifically:
- Retail price = Purchase price + Retail mark-up level (%) × Purchase price
- 2. Retailers operating on the premises of medical service establishments shall only purchase drugs that are the bid winning ones of the same medical service establishment and the drugs that are announced as bid winning ones on Ministry of Health's web portal within 12 months up to the point of purchase at the following purchase prices:
- a) For the drugs that are on the List of bid winning drugs of the medical service establishment itself, the purchase price of a drug incurred by a drug retailer shall not be higher than the bid winning price of such drug at the time.
- b) For the drugs that are not on the List of bid winning drugs of the medical service establishment itself, the purchase price of a drug shall not be higher the bid winning price of such drug that was publicized on Ministry of Health's web portal within 12 months up to the point of purchase.



- 3. The retail mark-up levels of drug retailers operating on the premises of medical service establishments shall not be higher than the following retail mark-up levels:
- a) For the drugs of which the purchase price of the smallest package unit is less than or equal to 1.000 (one thousand) đồng, the maximum retail mark-up level is 15%.
- b) For the drugs of which the purchase price of the smallest package unit ranges from more than 1.000 (one thousand) đồng to 5.000 (five thousand) Đồng, the maximum retail mark-up is 10%.
- c) For the drugs of which the purchase price of the smallest package unit ranges from more than 5.000 (five thousand) đồng to 100.000 (one hundred thousand) Đồng, the maximum retail markup is 7%.
- d) For the drugs of which the purchase price of the smallest package unit ranges from more than 100.000 (one hundred thousand) đồng to 1.000.000 (one million) Đồng, the maximum retail mark-up is 5%.
- đ) For the drugs of which the purchase price of the smallest package unit is more than 1.000.000 (one million) đồng, the maximum retail mark-up is 2%.
- 4. The smallest package unit as the basis for retail mark-up calculation shall be defined as follows:
 - a) For tablet dosage form, the smallest package unit is tablet;
- b) For liquid dosage form, the smallest package units are ampoule, bottle, vial, bag, syringe, drug-prefilled injection pump;
- c) For dosage form of powder for injection, the smallest package units are ampoule, bottle, vial, bag, syringe, drug-prefilled injection pump;
- d) For dosage forms of powder, granule for oral solution, the smallest package units are sachet, bottle, vial, bag;
- d) For dosage forms of cream, ointment, gel for topical application, the smallest package units are tube, vial;
 - e) For dosage form of plaster, the smallest package unit is patch;
- g) For dosage forms of pharmaceutical spray or pharmaceutical aerosol, the smallest package units are spray can, spray bottle or drug container for aerosol machine;
 - h) For pharmaceutical kit dosage form, the smallest package unit is kit.

Section 3

DRUG TENDERING, DRUG PRICE NEGOTIATION AND DRUG PRICE STABILIZATION MEASURES

Article 137. Drug tendering

- 1. The tendering for drugs that are funded by the state budget, health insurance fund, revenue from the service delivery of medical services and other lawful revenue streams of public healthcare establishments shall be undertaken in compliance with the provisions of tendering legislation and the principles set out under clause 4 Article 7, clause 6 Article 107 of Pharmaceutical law.
- 2. The criteria for the determination of a fair price as a basis to promulgate the List of medicinal materials cultivated and harvested domestically meeting therapeutic and supply requirements at reasonable prices include:
- a) Bid winning price, actual selling price in the domestic and imported medicinal materials markets;
- b) Priority shall be given to medicinal materials with relevant technical criteria: those cultivated and harvested domestically in ways compliant with good cultivation and harvesting practices; domestically produced medicinal materials produced at establishments meeting good manufacturing practices for traditional and medicinal material drugs; and domestic medicinal materials of which the active ingredients and strength or concentration have been clearly identified.
- 3. The Minister of Health shall provide specific guidelines for the tendering of the drugs stipulated in clause 1 and 2 of this Article, announce a list of originators, and set out the specifics for the purchase of originators that are not on the List of drugs, medicinal materials subject to price negotiation



stipulated under Article 138 of this Decree, through appropriate supplier selection methods in line with the tendering legislation.

Article 138.List of drugs, drug raw materials subject to procurement through price negotiation method

The Minister of Health shall issue the List of drugs, drug raw materials subject to procurement through price negotiation method according to the provisions of clause 6 Article 107 of Pharmaceutical law based on recommendations of the Drug Tendering National Advisory Board.

Article 139. Drug price stabilization

Situations warranting drug price stabilization, drug price stabilization measures and the competence, responsibilities in the implementation and execution of such measures shall be in compliance with the provisions of the Law on Price and relevant documents guiding its implementation.

Chapter IX IMPLEMENTATION PROVISIONS

Article 140. Implementation roadmap for Certificate of pharmacy practice

- 1. By no later than 01 January 2019, the pharmacist in charge, the person in charge of quality assurance of manufacturers of pharmaceutical substances, except for sterile pharmaceutical substances must be in possession of a Certificate of pharmacy practice. By no later than 01 January 2021, the pharmacist in charge, the person in charge of quality assurance of manufacturers of excipients, capsule shells, establishments manufacturing, processing medicinal materials, traditional medicinals must be in possession of a Certificate of pharmacy practice.
- 2. By no later than 01 July 2018, the person in charge of quality assurance of manufactures of chemo pharmaceutical drugs, medicinal material drugs, traditional drugs, except manufacturers of traditional medicinals, vaccines and biologicals, must be in possession of a Certificate of pharmacy practice.
- 3. By no later than 01 January 2021, the clinical pharmacist in charge of hospital referred to in clause 3 Article 116 of Pharmaceutical law must be in possession of a Certificate of pharmacy practice.
- 4. As from the effective date of this Decree, the pharmacist in charge of pharmaceutical business establishments, the person in charge of quality assurance of manufacturers of drugs, drug raw materials must be in possession of a Certificate of pharmacy practice, except for the cases referred to under clause 1 and 2 of this Article.
- 5. The pharmacist in charge of pharmaceutical business establishments, owners of drug retailers, of which a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business was issued under Pharmaceutical law no. 34/2005/QH11 shall continue to assume the position of pharmacist in charge of such establishments.

Article 141. Implementation roadmap for Good practice adoption by pharmaceutical business establishments

- 1. As from the effective date of this Decree, manufacturers of chemo pharmaceutical drugs, medicinal material drugs, vaccines biologicals, importers, exporters, wholesalers, retailers that are drug store, drug counter, providers of testing service, providers of storage service, providers of bioequivalence study service, providers of drug clinical trial service, manufacturers of drug raw materials that are sterile pharmaceutical substances, shall comply with the Good practice respective to their specific type of operation, except for the cases stipulated under clause 2 and 5 of this Article.
- 2. By no later than 01 January 2019, manufacturers of drug raw materials that are pharmaceutical substances, except the raw materials that are sterile pharmaceutical substances referred to under clause 1 of this Article, must comply to good manufacturing practice.



- 3. As from the effective date of this Decree, retailers that are drug cabinets applying for Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business must be in compliance with good pharmacy practice respective to their specific type of operation.
- By no later than 01 July 2019, drug retailers that are drug cabinet that are granted a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business before the effective date of this Decree must be in compliance with good pharmacy practice respective to their specific type of operation. Prior to this cutoff date, these drug retailers must maintain the conditions strictly in accordance with those based on which the Certificate was issued.
- 4. As from the effective date of this Decree, manufacturers of traditional drugs applying for Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business must be in compliance with good manufacturing practice for traditional drugs, except for manufacturers of traditional medicinals.

By no later than 01 July 2019, manufacturers of oriental drugs that are granted a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business before the effective date of this Decree must be in compliance with good manufacturing practice for traditional drugs. Prior to this cutoff date, such establishments must maintain the conditions strictly in accordance with those based on which the Certificate was issued.

5. By no later than 01 January 2021, manufacturers of excipients, capsule shells, establishments manufacturing, processing medicinal materials, traditional medicinals must be in compliance with the respective good manufacturing practice for drugs, drug raw materials.

Article 142. Implementation road map for good practice adoption by establishments operating in pharmaceuticals for noncommercial purposes

- 1. As from the effective date of this Decree, establishments that have been operating in pharmaceuticals for noncommercial purposes, referred to in point a clause 1 Article 35 of Pharmaceutical law, that are not yet fully compliant with good practice shall only be allowed to operate within the scope commensurate with their level of compliance with the respective good practice and must be in full compliance with the respective good practice according to the implementation roadmap set out as follows:
- a) By no later than 01 July 2019, establishments storing, stockpiling, supplying vaccines must be in full compliance with the respective good practice commensurate with their operating scope;
- b) By no later than 01 January 2021, establishments operating in pharmaceuticals for noncommercial purposes, except for the cases stipulated in point a of this clause must be in full compliance with the respective good practice commensurate with their operating scope.
- 2. As from the effective date of this Decree, establishments operating in pharmaceuticals for noncommercial purposes referred to in point a clause 1 Article 35 of Pharmaceutical law that initiates their pharmaceutical operations or has pharmaceutical operations added to their operating scope of the for the very first time must be in compliance with the respective good practice commensurate with the specific type of operation.

Article 143. Transitional provisions

- 1. Administrative dossiers required under the provisions of Pharmaceutical law No. 34/2005/QH11, related guiding documents and not relevant to the provisions of clause 2 Article 115 of Pharmaceutical law no. 105/2016/QH13 that are submitted before the effective date of this Decree shall be governed the provisions of Pharmaceutical law no. 34/2005/QH11 and related guiding documents, unless the concerned establishments wish to follow the provisions of Pharmaceutical law no. 105/2016/QH13
- 2. By no later than the 1st of July 2018, on submission of applications for renewal of Certificate of marketing registration for imported drugs, establishments acting as registrant must submit application dossier for assessment of GMP conformity of the manufacturing facility concerned.
- 3. Import and export licenses for drugs and raw drug materials, drug and raw drug material import and/or export orders issued according to provisions of the Pharmaceutical Law No. 34/2005/QH11



and relevant documents guiding its implementation shall continue to be effective until such licenses expire.

For the drugs and raw drug materials which are governed by this clause and imported/exported into/out of Vietnam where customs clearance is completed before 1 January 2018, such customs clearance dossiers shall be handled in accordance with the provisions of Pharmaceutical law 34/2005/QH11 and related guiding documents, or in accordance with the provisions of this Decree from the day it becomes effective.

- 4. For the drugs and raw drug materials for which a Certificate of marketing registration was granted or which were announced before the effective date of this Decree and which are imported to Vietnam with customs clearance completed before 1 January 2018, such customs clearance dossiers shall be handled in accordance with the provisions of Pharmaceutical law 34/2005/QH11 and related guiding documents, or in accordance with the provisions of this Decree from the day it becomes effective.
- 5. Drugs business establishments operating in controlled drugs shall comply with the following provisions:
- a) Business establishments operating in controlled drugs that are those stipulated in point a and b clause 26 Article 2 of the Pharmaceutical Law shall be allowed to continue operations until 30 June 2018 inclusive. Past this timeline, business establishments wishing to continue operations shall secure a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business covering the trading of controlled drugs in its operating scope in line with its actual operational activities according to the provisions of Section 4 Chapter III of this Decree.
- b) Business establishment operating in controlled drugs that are those stipulated in point c, d, clause 26 Article 2 of Pharmaceutical law shall be allowed to continue operations until the expiry date as recorded on the Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business or the expiry date of Certificate of good practice in the case where the former Certificate does not specify an expiry date. Past this timeline, business establishments wishing to continue operations shall secure a Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business covering the trading of controlled drugs in its operating scope in line with its actual operational activities according to the provisions of Section 4 Chapter III of this Decree.
- 6. By no later than 1st July 2018, establishments retailing the drugs belonging to the List of restricted retail drugs must comply with the provisions of clause 2, Article 55 of this Decree.
- 7. By no later than 1st March 2018, a Certificate of marketing registration must be obtained for a medicinal material or its specification must be publicized in accordance with the provision of clause 1 and 2, Article 93 of this Decree before it can be marketed in Vietnam.
- 8. By no later than 1st January 2019, before being marketed in Vietnam a Certificate of marketing registration must be obtained for a capsule shell in accordance with the provision of clause 4, Article 93 of this Decree. By no later than 1st January 2021, before being marketed in Vietnam a Certificate of marketing registration must be obtained for an excipient in accordance with the provision of clause 3, Article 93 of this Decree..
- 9. By no later than 1st January 2018, drug retailers operating on the premises of medical service establishments must comply with the provisions of Article 136 of this Decree.
- 10. Receipt of drug information content, Confirmation certificate of drug advertisement content that are issued before the effective date of this Decree shall continue to be effective until their expiry date.
- 11. Establishments that have been granted a Business license for foreign enterprise in drugs and drug raw materials in Vietnam, Business license for foreign enterprise in vaccines biologicals and raw materials for the manufacture of vaccines, biologicals in Vietnam which expires after 31 December 2016 shall be allowed to continue supplying drugs to Vietnam until the effective date of this Decree and supplying drug raw materials until 01 January 2018.



12. As from 01 January 2021, drug raw materials that are excipients used for the manufacture, according to registration dossier, of drugs for which a Certificate of registration in Vietnam has been granted, shall be allowed for importation according to the List published by the Minister of Health without having to undergo import licensing.

Article 144. Entry into force

- 1. This Decree takes effect from 1st July 2017.
- 2. The following documents shall be repealed:
- a) The provisions on drug advertisement under Article 3, Decree 181/2013/NĐ-CP dated 14 November 2013 by the Government providing for implementation details of some articles of the Law on Advertisement;
- b) Decree 79/2006/NĐ-CP dated 9 August 2006 by the Government providing for implementation details of some articles of the Pharmaceutical law;
- c) Decree 89/2012/NĐ-CP dated 24 October 2012 by the Government amending and supplementing some articles of Decree 79/2006/NĐ-CP dated 9 August 2006 by the Government providing for implementation details of some articles of the Pharmaceutical law;
- d) Decree 102/2016/NĐ-CP dated 1 July 2016 by the Government providing for drug business conditions.
- 3. In case any legal normative document or regulation referenced to in this Decree undergoes any change, supplementation or replacement, the new legal normative documents shall apply.

Article 145. Execution responsibilities

- 1. The Minister of Health shall be responsible for providing guidance for, and organize for the execution of this Decree.
- 2. Chairs of People's committees of provinces, central affiliated cities shall delegate to the local Health Departments the task of receiving, reviewing price redeclaration dossiers of domestically produced drugs from establishments having their manufacturing facilities located in the locality.
- 3. The online licensing publication, registration, application shall be implemented in accordance with the Minister of Health's specified roadmap.
- 4. Ministers, Heads of ministerial level agencies, Heads of Government-affiliated agencies, Chairs of People's Committees of provinces, centrally-affiliated cities shall be responsible for the implementation of this Decree./.

PRIME MINISTER

(Signed)

Nguyen Xuan Phuc

Central Drugs Standards Control Organization
Directorate General of Health Services
Ministry of Health & Family Welfare
(Office of DCGI)

FDA Bhavan, Kotla Road, New Delhi-110002.

Dated: 26th March, 2016

NOTICE

The Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India, 2012 are in the process of revision. The proposed revised Guidelines on Similar Biologics 2016 are uploaded for suggestions/ comments of the stakeholders.

All the stakeholders are requested to submit their suggestions or comments to the Office of Drugs Controller General (India) by 30th April, 2016 through e-mail (dci@nic.in) or fax (no.011-23236973) or by post to the address as under:

Central Drugs Standards Control Organization HQ, Office of DCG (I), FDA Bhavan, Kotla Road, New Delhi – 110002

Office of Drugs Controller General (India)

APRIL 2018

APPENDIX 11 GUIDELINE ON DRUG MASTER FILE (DMF)

This document provides guidance in the submission and processing of a Drug Master File (DMF) supporting a therapeutic product application or an application for a medical device containing a drug substance.

1 INTRODUCTION

A DMF is a reference that provides information about specific processes or components used in the manufacturing, processing, and packaging of a drug. The DMF contains information of a proprietary nature that is not available to the drug product manufacturer or to the applicant of a product registration submission.

If a drug substance is sourced from a manufacturer/company that is different from the drug product manufacturer/company, data on the manufacture, quality control and stability of the drug substance may be submitted in the form of a DMF. If the drug substance and drug product are manufactured by the same manufacturer/company, then either a DMF or a complete CTD S section can be submitted.

The DMF is divided into two parts – an open (or applicant's) part and a closed (or restricted) part. The open part contains most of the information found in Module 3.2.S (ICH CTD) or Part II.S (ACTD) – i.e. sections S.1, S.2.1 and S.3 to S.7. The closed part contains the confidential information in section 3.2.S.2 – i.e. sections S.2.2 to S.2.6.

2 DOCUMENTARY REQUIREMENTS

The documentary requirements for an application making reference to a DMF are as follows:

(a) From the Applicant:

- the open part of the DMF in PDF format in a CD/DVD, as part of the submitted dossier; and
- a copy of the Letter of Access.

- (b) From the Drug Substance Manufacturer (also referred to as 'DMF Holder'):
 - a colour scanned copy of the duly signed and completed DMF Submission Form in Appendix 11A;
 - the <u>complete</u> DMF i.e. both the open <u>and</u> closed parts in PDF format-; and
 - a colour scanned copy of the Letter of Access.

All documents from the DMF holder must be provided in softcopy in a CD/DVD. The original hardcopies are not required.

The Letter of Access authorises HSA to refer to the DMF in support of the application for a drug product. Thus, the Letter of Access should state the following:

- the name of the drug product(s) to be registered (product name, dosage form <u>and</u> product strength);
- the <u>local</u> applicant (name, address <u>and</u> email contact) responsible for product registration; and
- a declaration that the local applicant <u>and</u> HSA will be notified of any change in the drug substance specification or in the manufacturing process that will likely affect the product's quality or safety.

A sample of the letter of Access is provided in Appendix 11B for reference.

3 DMF SUBMISSION

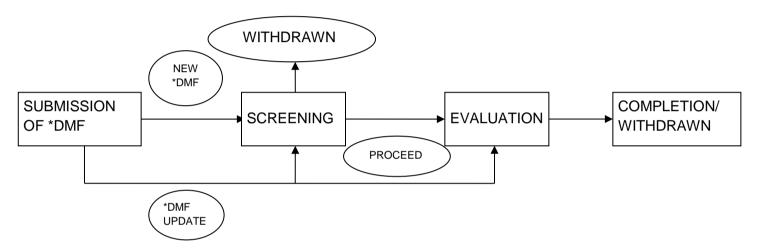
The DMF Holder may submit the DMF directly to HSA to maintain confidentiality of the contents. The information contained in the closed part of the DMF will be regarded as confidential and will only be evaluated in support of the application(s) mentioned in the Letter of Access. The confidential information will not be disclosed to any third party without a written authorisation from the DMF Holder.

Upon receipt of the DMF Submission Form, Letter of Access and DMF from the DMF Holder in softcopy, HSA will assign a DMF number to the DMF and send an acknowledgement receipt via email. For future correspondence, the applicant and the DMF Holder should make reference to the assigned DMF number. If there are

deficiencies within the closed part of the DMF, HSA will raise queries directly with the DMF Holder.

NOTE: A DMF number will only be assigned when the required documents are received in softcopy in a CD/DVD. Please **do not** submit hardcopy documents. The assignment of a DMF number does not constitute approval of the DMF – it is not approved or rejected. It is a separate document that is submitted in support of an application. A DMF must <u>always</u> be linked to a therapeutic product/ medical device application.

4 LIFECYCLE FOR A DMF



*A DMF must <u>always</u> be linked to a therapeutic product/ medical device application.

At the screening stage, the DMF will be screened for completeness together with the NDA, GDA, MIV-1 or medical device application. Any screening queries on deficiencies in the open and/or closed part(s) will be sent to the DMF Holder. Screening queries on the open part will also be sent to the applicant together with the remaining screening queries of the product application for their information and necessary follow up with the DMF holder, who will be providing the complete response to HSA.

At the evaluation stage, following the acceptance of the therapeutic product/medical device application, the DMF will be evaluated together with the NDA, GDA, MIV-1 or medical device application. Any evaluation queries from the open and/or closed part(s) will be sent to the DMF Holder. Evaluation queries on the open part will also be sent to the applicant together with the remaining evaluation queries of the product

application for their information and necessary follow up with the DMF holder, who will be providing the complete response to HSA.

If a drug product/medical device application makes reference to a currently-listed DMF, the colour scanned copy of the original Letter of Access specific to the drug product/medical device application is to be provided by the DMF Holder. A copy of the same Letter of Access is to be submitted by the applicant as part of the application dossier.

DMF holders and applicants are responsible for maintaining and updating the DMF. When the DMF has been updated, the table of summary of changes (*Example 1*), the DMF Submission Form and the updated sections of the DMF in softcopy should be provided by the DMF holder.

Example 1. Table of Summary of Changes

CTD section(s)	Current Version xx	Proposed Version	Rationale for
		xx	revision
S2.1 Manufacturer	Manufacturer 1	Manufacturer 1	Addition of
		Manufacturer 2	manufacturer

If there are changes to the DMF that will result in a post-approval variation to the drug product, DMF holders must inform the product registrants to file a post-approval variation (see Chapter F *Post-Approval Process*).

When the DMF is withdrawn by the DMF holder or applicant/product registrant, HSA will notify the DMF holder and applicant that the DMF is considered closed. Should the applicant wish to use the DMF again, it will be considered as a new DMF. The applicant and DMF holder will be required to provide the relevant documents during the DMF submission process in support of the new product application.

Applicants are encouraged to contact HSA via email at HSA_TP_Enquiry@hsa.gov.sg for clarification if there are questions on the DMF submission process or documentary requirements.

REVISION HISTORY

Guidance Version (Publish Date)

TPB-GN-013-001 (uploaded 29 March 2018)

MINISTRY OF HEALTH

SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM

No. 01/2018/TT-BYT

Independence – Freedom - Happiness Hanoi, 18 January 2018

CIRCULAR

Regulating the labeling of drugs, drug raw materials and package inserts

Pursuant to Pharmaceutical Law No. 105/2016 / QH13 of 6 Apr 2016;

Pursuant to the Government's Decree No. 54/2017 / ND-CP of 8 May 2017, detailing a number of articles and implementation measures of the Pharmaceutical Law;

Pursuant to the Government's Decree No. 43/2017 / ND-CP of 14 Apr 2017 on goods labeling; Pursuant to the Government's Decree No.75/2017 / ND-CP of 20 Jun 2017 defining the functions, tasks, powers and organizational structure of the Ministry of Health;

At the proposal of the Director of the Drug Administration of Vietnam, The Minister of Health hereby issues the Circular on the labeling of drugs, drug raw materials and package inserts.

Chapter I GENERAL PROVISIONS

Article 1. Scope of regulation

- 1. This Circular provides for the contents, the labeling of drugs, raw materials and the package inserts of drugs in market circulation; the revising of drug shelf life for reasons of national defense, security, preventing and combatting epidemics, mitigation of natural disasters'consequences.
- 2. The following drugs, drug raw materials are not in scope of regulation of this Circular:
- a) Drugs, drug raw materials for export having no registration certificate for marketing in Vietnam;
- b) Drugs imported for non-commercial purposes as stipulated under clause 1 Article 75 of the Government's Decree No. 54/2017/ND-CP of 8 May 2017, detailing a number of articles and implementation measures of the Pharmaceutical Law (hereinafter referred to as Decree No. 54/2017/ND-CP);
- c) Drugs imported to meet urgent requirements in national defense, security, preventing and combating epidemics, mitagation of natural disasters' consequences as stipulated under clause 1 Article 67 of Decree No. 54/2017/ND-CP.

Article 2. Interpretation of terms

In this Circular, the terms below are construed as follows:

- 1. Commercial packaging of drugs means the enclosure containing the drug and package insert that are marketed together with the drug; commercial packaging of drugs covers primary packaging, outer packaging or intermediate packaging (if any).
- 2. Secondary packaging means an enclosure wrapping one or several drug units covering the primary packaging and placed inside an outer packaging.
- 3. Lot number means a sign in alphabetical and/or numerical characters or a combination of both to identify a lot of drugs, drug raw materials and to allow for the traceability of the entire origin of a lot of drugs, drug raw materials including all steps in the manufacturing process, quality control and marketing operations of such lot of drugs, drugs raw materials.
- 3. *Original label* of drugs, drug raw materials means the label that is initially presented by the manufacturer, affixed on the commercial packaging of the drug, drug raw material.

Article 3. Location of the label of drugs, drug raw materials and package insert

- 1. The location of a drug, drug raw material labeling shall follow the provisions of Article 4 of the Government's Decree No. 43/2017/ND-CP of 14 Apr 2017 on the goods labeling (hereinafter referred to as Decree No.43/2017/ND-CP).
- 2. The package insert shall be an integral part of the drug labeling and contained inside the outer packaging of a drug. In cases of drugs that do not have an outer packaging, the package insert must be printed on or affixed to the drug primary packaging.

Article 4. Size of labels, size of letters and numbers on labels, colors of letters, symbols and images on labels, presentation language of labels and package insert

- 1. The label size, the size of letters and numbers, color of letters, symbols and images on the label of drugs, drug raw materials and package insert shall comply with the provisions of Article 5 (except for the contents specified in point b, clause 2 of Article 5 and Article 6 of Decree No. 43/2017/ND-CP.
- 2. The mandatory contents of drug, drug raw material labels and package inserts must be in Vietnamese language, except for a number of contents permitted to be presented in other languages of Latin origin as stipulated under clause 4 Article 7 of Decree No. 43/2017/ND-CP.

Article 5. Adding supplementary labels, supplementing, replacing package inserts in in Vietnam

- 1. With regard to drugs, drug raw materials imported to Vietnam the label of which has not covered all the contents of the label that was approved by Health Ministry, the importer shall have to add supplementary label to ensure consistency with the Ministry of Health's approved label before placing the drugs on the market and the original label must be retained intact.
- 2. The following cases are allowed for customs clearance in order to add or replace package inserts with a Vietnamese language version in Vietnam:
- a) Imported drugs already licensed for marketing in Vietnam the commercial packaging of which already includes a Vietnamese package insert but the content of which has not been updated in accordance with Ministry of Health's requirements, except for the cases of drugs not requiring package inserts stipuated in points a, b, c and d clause 1, Article 13 of this Circular;
- b) Imported drugs not yet licensed for marketing in Vietnam the commercial packaging of which does not include a Vietnamese package insert, except for the cases of drugs not requiring package inserts stipuated in points a, b, c and d clause 1, Article 13 of this Circular;
- 3. Principles, places to carry out the adding of supplementary labels, supplementation or replacement of package inserts in Vietnam:

 After customs clearance, the imported drugs, drug raw materials stipulated under clause 1 and clause 2 of this Article must be have a supplementary label added, the package insert must be supplemented or replaced with a Vietnamese version according to the following principles:
- a) The adding of supplementary labels must be carried out at a Good storage practice for drugs, drug raw materials (GSP)-compliant storage facility of the very same importer importing the drugs, drug raw materials;
- b) The supplementation or replacement of package inserts with a Vietnamese version shall be carried out at a secondary packaging facility of a Good manufacturing practice for drugs (GMP)-compliant establishment according to the scope of the Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business;

- c) The process of supplementary label adding, replacing or supplementing package inserts with Vietnamese versions should not impact the quality of the drugs, drug raw materials.
- 4. With regard to the supplementation or replacement of package inserts stipulated in point b clause 3 of this Article, the secondary packaging facility carrying out the supplementation, replacement must fully comply with Good manufacturing practices' principles and starndards and report [the work] to Ministry of Health for pharmaceutical regulatory, inspection, auditing purposes, specifically:
 - a) The report must be submitted within one (1) month from the date of completion of the package insert supplemation or replacement in Vietnam;
 - b) The report shall cover the following information: name of the importer; drug name; the number of import license; lot number; date of manufacture; expiry date; quantity of drugs to which package inserts are supplemented or replaced.
- 5. The organizations responsible for drug labeling shall be responsible for providing supervision, coordinating with the entity carrying out the supplementary label adding, the package insert supplementing or replacing and be responsible for the quality of the drugs, drug raw materials throughout the process.

Article 6. Responsibility for the labeling of drugs, drug raw materials and package inserts

- 1. The organization responsible for labeling drugs, drug raw materials, including supplementary labels, package inserts must ensure the integrity, clarity, accurary of the labeling to reflect the true nature of the drugs, drug raw materials.
- 2. For domestically manufactured drugs and raw materials:
- a) The manufacturer, the registrant of drugs, drug raw materials shall be responsible for the labeling, package inserts of the drugs, drug raw materials it manufactures, registers for marketing;
- b) Medical service establishments allowed to process, prepare and weigh (assemble) traditional drugs according to the provisions of clause and clause 2, Article 70 of Pharmaceutical Law; to produce, compound drugs according to the provisions of clauses 2 and clause 3, Article 85 of Pharmaceutical Law, shall be responsible for labeling drugs they manufacture, prepare, assemble, produce, coumpound;
- c) Drugstores providing extemporaneous prepraration according to the provisions in point b clause 1 Article 47 of Pharmaceutical Law shall be responsible for labeling the drugs they coumpound.
- 3. For imported drugs, imported drug raw materials:
- a) Drug importers, drug registrants shall be responsible for the labeling, package inserts of the drugs for which a marketing registration certificate has been issued that they import;
- b) Importers, registrants of drug raw materials shall be responsible for the labeling of the drug raw materials they import;
- c) Importers shall be responsible for drug labeling, package inserts of the drugs not yet having a certificate of marketing registration that they import.
- 4. With respect to the drugs that are divided, repacked into smaller package units during wholesaling, retailing: the business establishment performing the repacking shall be responsible for the supplementary labeling in accordance with the provisions of clause 2 and clause 3 Article 7 of this Circular.

Chapter II CONTENT OF DRUG LABELS, PACKAGE INSERTS

Section I MANDATORY CONTENT OF DRUG LABELS

Article 7. Labels on outer packaging of drugs, drug raw materials

- 1. The outer packaging label of a drug must show the following contents:
 - a) Drug name;
 - b) Dosage form;
- c) Composition, strength, weight or concentration of pharmaceutical substances, medicinal materials in the drug formulation;
 - d) Packaging specification;
 - đ) Indications, method of administration, contraindications;
- e) Number of certificate of marketing registration or number of import license (if applicable);
- g) Lot number, manufacturing date, expiry date, quality specification, storage conditions;
 - h) Warnings and precautions;
 - i) Name, address of manufacturer;
 - k) Name, address of importer (in the case o imported drugs);
 - 1) Origin of the drug.
- 2. The outer packaging label of a drug raw material (including medicinal materials, traditional medicinals, semi finished medicinal materials, semi finished drugs) must show the following contents:
 - a) Name of the drug raw material;
 - b) Weight or volume of the drug raw material in the smallest package unit;
 - c) Quality specification of the drug raw material;
- d) Number of certificate of marketing registration or number of import license (if applicable);
- d) Lot number, manufacturing date, expiry date, storage conditions of the drug raw material;
 - e) Name, address of manufacturer;
 - g) Name, address of importer (in the case of imported drug raw materials);
 - 1) Origin of the drug raw material.
- 3. Labels of controlled drug raw materials (including semi finished drugs):

Apart from the contents stipulated under clause 2 of this Article, raw materials being pharmaceuticals, medicinal material or semi finished drugs containing pharmaceutical substances, medicinal materials belonging to the List of narcotic, psychotropic substances, drug precursors, hazardous drug raw materials, hazardous medicinal materials, radioactive drug raw materials, must have outer packaging printed with the wording "Narcotic raw materials", "Psychotropic raw materials", "Drug precursor raw materials", "Hazardous raw materials", "Hazardous medicinal materials "," Radioactive materials" respectively.

The wording "Narcotic raw materials", "Psychotropic raw materials", "Drug precursor raw materials", "Hazardous raw materials", "Hazardous medicinal materials ", "Radioactive materials" must be printed in Bold in a textbox and on the label's facesheet bearing the name of the drug raw materials.

4. Where the contents stipulated in clause 1 of this Article cannot be fitted into the outer packaging label, the contents stipulated in point đ clause 1 of this Article may be summarily presented as follows: indications, contraindications and other information: see enclosed package insert".

Article 8. Secondary packaging labels

- 1. The secondary packaging label must show at a minimum the following contents:
- a) Name of the drug;
- b) Lot number;
- c) Expiry date.
- 2. In cases where the secondary packaging is made of a transparent material that allows for information on the primary packaging label to be seen through, such secondary packaging does not have to be printed with the contents stipulated in clause 1 of this Article.

Article 9. Primary packaging labels of drugs, drug raw materials

- 1. Labels of drug primary packaging must show all the following mandatory contents:
- a) Drug name;
- b) The quantitative composition, strength, concentration or volume of pharmaceutical substances, medicinal materials in the drug formulation;
- c) Lot number;
- d) Expiry date;
- d) Name of manufacturer.
- 2. Labels of primary packaging of drug raw materials

With regard to drug raw materials that have an outer packaging showing all the contents stipulated in clause 2 and clause 3 Article, unless they are removed from the outer packaging for retailing, labelling on the drug primary packaging shall not be required.

3. With regard to drugs, drug raw materials having no outer packaging, the contents stipulated for outer packaging labels under Article 7 of this Circular must be printed in full on the primary packaging.

Article 10. Format of supplementary labeling

- 1. Supplementary labels must show all the mandatory contents in Vietnamese language that are not yet available or still missing from the original label in accordance with the provisions of Article 7 of this Circular.
- 2. Where the size of supplementary labels is to small to fit all the mandatory contents stipulated under clause 1 of this Article, some of such contents shall be presented as follows:
- a) Indications, method of administration, contraindications and other information: see enclosed package insert;
- b) Cross reference of manufacturing date, expiry date, lot number that are presented on the original label;
- c) Number of certificate of marketing registration or number of import license: may be left blank but number of certificate of marketing registration or import license (if applicable) must be filled in before placing the drug on the market.

Article 11. Drug labeling in some other cases

1. Traditional drugs that are processed, prepared and weighed (assembled) according to the provisions of clause 1 and clause 2 Article 70 of Pharmaceutical law and drugs manufactured, prepared according to the provisions of clause 2 and 3, Article 85 of Pharmaceutical law must be

labeled with the following mandatory contents, except for the cases stipulated in clause 3 of this Article:

- a) The outer packaging label of traditional drugs, drug preparations must show the following contents:
- The contents stipulated in points a, b, c, d, đ, g and h clause 1 Article 7 of this Circular;
- Name, address of the medical service establishment manufacturing, preparing processing, formulating weighing (assembling) drugs.
- b) The primary packaging label of traditional drugs must dispaly the following mandatory contents:
- The contents stipulated in points a, b, c and d clause 1 Article 9 of this Circular;
- Name of the medical service establishment manufacturing, preparing processing, formulating weighing (assembling) drugs.
- c) With regard to traditional drugs, drug preparations that do not have an outer packaging, the contents required for outer packaging stipulated in point a clause 1 of this Article must be printed on the primary packaging.
- 2. Extemporaneously compounded drugs sold at drugstores according to the provision of point b clause 1 Article 47 of Pharmaceutical law must have an outer packaging label or primary packaging label showing the following mandatory contents:
 - a) Drug name, dosage form;
 - b) Active ingredient, strength or concentration;
 - c) Compounding date, expiry date, storage conditions;
 - d) Name, address of the compounding drugstore;
 - d) Name of the patient subject of the prescription;
 - e) Cautions with regard to drugs belonging to the list of controlled drugs.
- 3. Traditional drugs that are weighed, assembled per prescription according to the provisions clause 1 Article 70 of Pharmaceutical law are not required to be labeled under this Circular but must have an outer packaging bearing the patient's full name and age to avoid mix up when dispensing.
- 4. Drugs without a certificate of registration for marketing in Vietnam for which an import license is issued for the purposes of bioequivalence studies, bioavailability testing, registration sample, test samples, scientific research, displays at exhibitions, trade fairs, are not required to be labeled with the mandatory contents stipulated under Article 7 and Article 8 of this Circular, but the original label must be retained intact and must have a supplementary label added as per the followings:
- a) Drugs used for bioequivalence studies, bioavailability testing, test samples, scientific research studies must be printed with "Drugs for research purposes";
- b) Drugs used as sample in drug registration must be printed with "Sample for drug registration";
- c) Drugs used for displays at exhibitions and trade fairs must be printed with "Drug sample for display".
- 5. Drug raw materials without a certificate of registration in Vietnam for which an import license is issued for purposes of drug registration, test sample, sample for research studies, displays at exhibitions, trade fairs under the provisions of clause 3, Article 60 of Pharmaceutical law are not required to be labeled with the mandatory contents stipulated under Article 7 and Article 8 of this Circular but the original label must be kept intact.
- 6. Drug raw materials being pharmaceutical substances, excipients and semi-finished drugs not yet licensed for marketing in Vietnam that are imported for the manufacture of drugs already

licensed for marketing in Vietnam according the registration dossier must have a supplementary label showing the contents stipulated under clause 2 and clause 3 Article 7 of this Circular (except importer's name and address). If these mandatory contents are already presented on the original label in other Latin based languages, no supplementary labeling is required.

7. Drugs imported under the provisions of point b clause 1 Article 68 of Decree No. 54/2017/ND-CP are not required to have Vietnamese language labels according to the provisions of this Circular but the original label must be retained intact.

Section II CONTENT OF PACKAGE INSERTS

Article 12. Content of package inserts

The drug package insert shall cover the following contents:

- 1. Drug name
- 2. Cautions and instructions
- 3. Composition of formulation
- 4. Dosage form
- 5. Indications
- 6. Administration, dosage
- 7. Contraindications
- 8. Warnings and precautions
- 9. Use in pregnant and breastfeeding women
- 10. Effects of drugs on ability to drive, operate machinery
- 11. Drug interaction, drug incompability
- 12. Unwanted side effects
- 13. Overdosage and management
- 14. Pharmacodynamic properties (not required for non prescription drugs, medicinal material drugs, traditional drugs)
- 15. Pharmacokinetic properties (not required for non prescription drugs, medicinal material drugs, traditional drugs)
- 16. Packaging specification
- 17. Storage conditions, shelf life, quality specification
- 18. Manufacturer's name and address

Article 13. General requirements of package inserts

- 1. Drugs circulated on the market, drugs manufactured, prepared, processed at medical service establishments as stipulated under clause 1 Article 11 of this Circular must have a Viettnamese language package insert, except the following cases:
- a) Drugs manufactured, processed, formulated per recipes, prescriptions according to the provisions of clause 1 Article 70 and clause 2 Article 85 of Pharmaceutical law for the use and direct retail per prescriptions at the same medical service establishment;
- b) Drugs compounded to prescriptions and retailed at drugstores according to the provision of point b clause 1 Article 47 of the Pharmaceutical law;
- c) Drugs without a certificate of registration for marketing in Vietnam that are licensed for importation for purposes of bioequivalence studies, bioavailability testing, as sample for drug registration, test samples, for scientific research, displays at exhibitions, trade fairs;
- d) Drugs imported according to the provisions of point b clause 1 Article 68 of Decree No.54/2017/ND-CP;
- đ) Non prescription drugs with labels showing all package insert contents stipulated under Article 12 of this Circular.

- 2. The original foreign language package insert of the drugs stipulated in point d clause 1 of this Article must be retained intact.
- 3. Drugs having the same name, active ingredients, medicinal materials, dosage form, route of administration, indications and manufacturer but come in multiple different volumes, strengths, concentrations or quantities, with different packing forms and which are all licensed for marketing shall be allowed to share one same package insert. Where the contents differ among different strengths, concentration, such differences must be specified for each of the respective strengths, concentrations, volumes, packaging forms.
- 4. Within each outer packaging of a drug there must be at least one Vietnamese language-package insert enclosed. If the drug does not have an outer packaging, there must be at least one package insert for every primary packaging unit.

Chapter III LABELING FORMAT AND PACKAGE INSERTS

Article 14. Format for presenting names of drugs, drug raw materials

- 1. The name of a drug, drug material must be prominently placed, clearly legible and of the largest type size relative to other mandatory contents of the label and package insert.
- 2. The name of a drug, drug raw material shall be printed in Roman alphabet and may be additionally presented in numerals, roman numerals or certain other Greek alphabet (such as alpha, beta).
- 3. The name of a drug shall be presented under trade name or international non proprietary name. Traditional drugs belonging to the list of Ministry of Health-recognized drugs may be presented under trade name or the name of the traditional remedy recognized by Ministry of Health, except for traditional medicinals. Trade names of drugs must follow the following principles:
 - a) Not of advertising character;
- b) Not causing confusions regarding the composition, origin of the drug. If a drug contains several pharmaceutical substances, medicinal materials, the name of individual components shall not be used to name the drug;
- c) Not misleading or excessively characterizing as regards the drug's action, effectiveness, indications;
 - d) Not in contravention with Vietnam's fine customs and traditions;
- d)Not causing conflicts with protected intellectual property rights of other individuals, organizations;
- e) Not duplicative of or similar to the names of drugs already granted a certificate of marketing registration of other registrants;
 - g) Not to name drugs of different active ingredients by the same name;
- h) Not to name drugs by different names if they share all of the following elements: active ingredient, medicinal material, dosage form, route of administration, concentration, strength and manufacturer. This provision shall not apply to contract manufactured drugs that are manufactured in compliance with the Minister of Health's stipulations regarding drug contract manufacturing;
- i) With regard to drugs of the same name, same manufacturer, same dosage form, same active ingredients but come in multiple strengths, concentrations, the drugs' name may be printed in conjunction with the respective strength, concentration for ease of identification and distinguishing the differences.

- 4. The name of drug raw materials (other than medicinal materials, semi finished drugs) shall be presented in accordance with the provisions of clause 2 Article 16 of this Circular.
- 5. Traditional drugs shall be named after the medicinal material's name as stipulated in clause 3 Article 16 of this Circular, with the group words "traditional drugs" preceding the medicinal material's Vietnamese name.
- 6. The name of medicinal materials shall be presented in accordance with the provisions of clause 3 Article 16 of this Circular.
- 7. The name of semi finished medicinal materials shall be presented in accordance with the provisions of clause 4 and clause 5 Article 16 of this Circular.
- 8. The name of semi finished drugs (other than semi finished medicinal materials) shall be presented in accordance with the provisions of clause 6 Article 16 of this Circular.

Article 15. Cautions and instructions

- 1. Cautions and instructions must be printed on the drug label, package insert, covering
 - a) The statements "Keep out of reach of children", "Read instructions carefully before use";
 - b) For prescription drugs:
- On the outer packaging label: the "Rx" symbol must be marked on the upper left corner of the drug name and the wording "prescription drug";
- -On the package insert: the "Rx" symbol must be marked on the upper left corner of the drug name; with the wording "Prescription only drug"
 - c) For controlled drugs or other drugs:
 - Radioactive drugs must be marked with the wording "RADIOACTIVE DRUGS" in bolded capital letters;
- Drugs belonging to the list of hazardous drugs according to Ministry of Health's classification: must be marked with "HAZARDOUS DRUGS" in bolded capital letters;
 - Drugs to support state health programs: marked with "Program drugs, not for sale";
- Donation drugs, drugs for humanitarian assitance: marked with "Donation drugs, not for sale":
- Drugs for clinical trials: The label must display the statement "Drugs for clinical trials. Use for other purposes prohibited";
- For biosimilars: the statement "name of the biosimilar" is a biologic similar to the reference biologic "name of the reference biologic" must be printed.
 - d) Other cautions and instructions for specific types of drugs are as follows:
- Injectable drugs: The label of the injectable or infusion drugs must show in full or in abbreviated form the specific route of administration e.g. intramuscular injection (imi), subcutaneous injection (sq), intravenous injection (ivj), intravenous infusion (ivi) or other specific injection routes;
- Eye drop, eye ointment: The wording "eye drops" or "eye ointment" must be printed. Nose drops must be printed with "nose drops"; ear drops printed with "ear drops";
- Drugs for external application must be printed with "For external application"; Drugs packed in ampoules for oral administration must be printed with "Not for injection";
- Drugs requiring shaking well before use (e.g. suspension drugs, powder drugs, multidose granules for suspension reconstitution or dosage forms prone to precipitation, sedimentation or layering after reconstitution) must be marked with "Shake well before use".
- 2. Format for presenting of cautions and instructions:
- a) The instruction statements, caution signs must be clearly printed on the outer packaging labels or supplementary labels and the package insert. The content printed must be easily recognizable under normal viewing conditions;
- b) For package inserts: The cautions and instructions specified in point a, b and c clause 1 of this Article, except for the Rx, must be printed immediately under the drug name;

c) If a drug warrants multiple cautions, all such cautions must be fully presented.

Article 16. Formulation of drugs and semi finished drugs

- 1. General provisions:
 - a) The outer package labels of drugs, semi finished drugs:
- The name and strength, weight or concentration of each component of pharmaceutical substances, medicinal materias in the formulation of a smallest unit dose or package unit of the drug, semi finished drug must be presented in full;
 - For vaccines: The active ingredient composition of each unit dose must be indicated;
- For biologics: The strength of biologics should be expressed in terms of units of weight, units of biological activity or international units per biologic;
- For traditional drugs, medicinal material drugs, semi finished traditional drugs, semi finished medicinal material drugs: Each medicinal material component should be presented in its Vietnamese name, scientific name presentation is not mandatory;
- Presentation of composition, strength, weigth, volume or concentration of excipient components is not mandatory;
- In particular for traditional drugs belonging to Ministry of Health's List of state secrets and intergenerational family drugs, omission on the product's commercial packaging label of certain medicinal material components, and their respective strength, weight, volume in the formulation is allowed. In this case, the statement "Formulation of the drug is state secret" or "Formulation of the drug is intergenerational family secret" must be printed on the product's outer packaging label.
 - b) Primary packaging labels of drugs, semi finished drugs:
- Drugs, semi finished drugs in the form of single pharmaceutical substance, single medicinal material component or combination of 03 (three) or fewer pharmaceutical substances, medicinal materials: the composition of the drug, semi finished drug must be presented in full in accordance with the provision of point a of this Clause;
- Drugs, semi finished drugs being a combination of more than 03 (three) pharmaceutical substances, medicinal materials: presentation of the full composition is not required. If the composition is presented the presentation must follow the provision of point a of this clause.
- If the drug is in liquid form, the volume on the drug label must be expressed per smallest package unit.
 - c) Package inserts:
- The name and strength, weight or concentration of each component of pharmaceutical substance, medicinal material in the formulation by the smallest unit dose or package unit with the wording "Pharmaceutical substance composition" or "Active ingredient composition" preceding the name of the pharmaceutical substances, medicinal materials must be presented;
- The excipient components of the formulation with the wording "Excipient composition:" preceding the name of the excipients must be presented. It is not mandatory to list the excipient components already evaporated or dissipated during the manufaturing process nor the weight, volume, strength or concentration of each excipient component;
- For vaccines: The active ingredient composition per smallest unit dose must be specified;
- For biologics: The strength of biologics should be expressed in units of weight, units of biological activity units or international units per biologic;
- For traditional drugs, medicinal material drugs: Each medicinal material shall be presented in its Vietnamese name, immediately followed in parentheses by its scientific name printed in italics;

- In particular for traditional drugs belonging to Ministry of Health's List of state secrets and intergenerational family drugs, omission of certain medicinal material components, and their respective strength, weight, volume in the formulation is allowed. In this case, the statement "Formulation of the drug is state secret" or "Formulation of the drug is intergenerational family secret" must be printed in the place of formulation.
- 2. Format for presenting medicinal material names, excipient names:
- a) The name of the pharmaceutical substances, excipients shall be presented according to their international non proprietary name or scientific name;
- b) The name of pharmaceutical substances, excipients does not require translation into Vietnamese.
- 3. Format for presenting names of medicinal materials, traditional medicinals:
 - a) Vietnamese name:
- The name of medicinal materials, traditional medicinals shall be presented according to the Vietnamese naming convention of Vietnam pharmacopoiea or as listed on the Ministry of Health's list of drugs, drug raw materials;
- If the medicinal material's Vietnamese name is not featured in Vietnam pharmacopoeia or nor in the Ministry of Health's published list of drugs, drug raw materials: use the Vietnamese names in the book "Medicinal plants and medicinals of Vietnam" authored by Do Tat Loi; the book "1000 Medicinal plants and animals" by the Institute of Medicinal Materials; In this case, the name to be used must be approved by the Minister of Health upon advice from the Ministry of Heath's consultative committee for certificate of marketing registration.
- Where the name of an imported medicinal material cannot be translated into Vietnamese, the name used in the exporting country should be used, along with the scientific name of the medicinal material;
- Where different parts of a medicinal material, traditional medicinal are used in the manufacture of different drugs, the specific part used or the name of such specific part must be indicated. E.g., lotus seed centers, meadowsweet, honeysuckle.
 - b) Scientific name (Latin name):
- The scienfitic name of the medicinal material, traditional medicinal from Vietnam pharmacopoeia, the Minister of Health's list of medicinal materials, traditional medicinals shall be used, printed in italics;
- If the scientific name of the medicinal material, traditional medicinal is not featured in Vietnam pharmacopoeia or Ministrer of Health's lists the respective name from foreign pharmacopoeias should be used.
- 4. Format for presenting medicinal material extracts, extract types and formulation:
 - a) Presentation of medicinal material extracts:
- Name, type of the extract and composition, concentration, strength or weight of medicinal material components must be fully presented;
- Trade name of the extract may be used if available, and the name of each medicinal component of the extract should also be presented in accordance with the provision of clause 3 of this Article;
- If the extract does not have a trade name, the word "extract" (in the case of single medicinal material component extract) or "medicinal material mixture extract" (in the case of multiple component extracts) should be printed before the components' names.
 - b) Format for presenting types of extract:

- Extract types must be specified according to the 3 types: liquid extract, solid extract or dry extract according with Vietnam pharmacopoeia;
- If the types of extract is not specified, the moisture content must be indicated along with the name of the medicinal material extract name or the proportion of extract relative to the starting medicinal material quantity.
 - c) Format for presenting formulation of extracts:
- If there are quantitative criteria for the potency of the medicinal material or mixture of medicinal materials indicated in the respective monograph of Vietnam pharmacopoeia monograph or Ministry of Health's recognized foreign pharmacopoeias, the medicinal material extract should be presented along with its potency in % terms of the quantitated drug substance or individual substances of the mixure;
- If there are no quantitative criteria for the potency of the medicinal material or mixture of medicinal materials indicated in the respective monograph of Vietnam pharmacopoeia or Ministry of Heath's recognized pharmacopoeias, the medicinal material extract should be presented along with the respective starting medicinal material weight or the proportion of the extract relative to the starting medicinal materials (of drug manufacture standards);
- When a solvent is used to extract medicinal materials for production of extracts, unless the solvent is ethanol, water or a combination of ethanol and water, the name of the extracting solvent must be included along with the medicinal extract's name.
- 5. Format for presenting names of medicinal materials (other than medicinal material extracts) in drug formulation:
- a) Name of semi finished medicinal material and composition, concentration, strength or weight of each medicinal material component of the semini finished product must be fully presented;
 - b) Format for presenting names of semi finished medicinal materials:
- Trade name of the semi finished product should be used if available and the name of each medicinal component of the semi finished medicinal material shall also be presented in accordance with the provision of clause 3 of this Article;
- If the semi finished medicinal material does not have a trade name, the medicinal material's name must be presented according to the provisions of clause 2 of this Article (in the case of single component semi finished medicinal material or "medicinal material mixture" (in the case of multiple component semi finished medicinal material), and the type of the semi finished medicinal material (e.g.: powder, granule)specified before the name of the medicinal material or before the wording "medicinal material mixture".
 - c) Format for presenting names of semi finished medicinal materials:
- If there are quantitative criteria for the potency of the medicinal material or mixture of medicinal materials indicated in the respective monograph of Vietnam pharmacopoeia monograph or Ministry of Health's recognized foreign pharmacopoeias, the medicinal material extract should be presented along with its potency in % terms of the quantitative drug substance or individual substances of the mixure;
- If there are no quantitative criteria for the potency of the medicinal material or mixture of medicinal materials indicated in the respective monograph of Vietnam pharmacopoeia or Ministry of Heath's recognized pharmacopoeias, the semi finished medicinal material should be presented along with the respective starting medicinal material weight or the proportion of the semi finished medicinal material relative to the starting medicinal materials (of drug manufacture standards);

- 6. Format for presenting names of semi finished drugs (other than semi finished medicinal material) in drug formulation:
- a) Name of semi finished drugs and composition, concentration, strength or weight of pharmaceutical substance components must be fully presented;
 - b) Format for presenting names of semi finished drugs:
- Trade name of semi finished product should be used if available and the name of each pharmaceutical substance component of the semi finished product specified in accordance with the provision of clause 2 of this Article;
- If the semi finished drug does not have a trade name, the pharmaceutical substance's name must be presented according to the provisions of clause 2 of this Article (in the case of single pharmaceutical sustance semi finished product) or as "pharmaceutical substance mixture" (in the case of multiple pharmaceutical substance semi finished product), and the type of semi finished drug product specified (e.g.: powder, granule) before the pharmaceutical substance's name or before the wording "pharmaceutical substance mixture".
- c) Format for presenting formulation of semi finished drugs: follow the provisions regarding semi finished drugs in clause 1 of this Article.
- 7. Units of strength, concentration, weight, volume:

The strength, concentration, weight, volume should be expressed in terms of units of strength, units of concentration, units of weight, units of volume, units of activity or other common units, as follows

- a) Unit of weight: gram (abbreviated as g), miligram (abbreviated as mg), microgam (abbreviated as μ g or mcg) or kilogram (abbreviated as kg). If the weight is less than 1 mg it should be expressed in decimal number (e.g.: 0,25mg);
- b) Unit of volume: mililiter (abbreviated as ml), microliter (abbreviated as μ or mcl), or liter (abbreviated as 1 or L). If the volume of the drug is smaller than 1 ml it should expressed in decimal numbers (e.g.: 0,5ml);
 - c) Other measuring units:
- Units of activity may be used according to international convention for certain special pharmaceutical substances;
- Measuring units internationalized and commonly used in healthcare sector such as IU and other units of activity according to international convention for certain special pharmaceutical substances and when translated in to Vietamese may cause confusion should be kept as originally presented, not required to be translated into Vietnamese.
- d) If a pharmaceutical substance used in the formulation is in a form different from the form used for dosage calculation, the substance's strength, concentration, weight must be converted into dosage units of the outer package label and package insert. Pharmaceutical substance forms in use include base form, salt form, hydrated form or others.

Article 17. Dosage forms

- 1. Dosage forms shall be specified as: tablet, pill, hard capsule, injection solution, powder for solution for injection, suppository (placement position indicated), powder, granule or other dosage forms according to Viettnam pharmacopoeia or other commonly used International pharmacopoeias.
- 2. Package insert, in addition to the contents stipulated in clause 1 of this Article, must also include the following:
- a) Description of the drug appearance in terms of color, size, volume, physical shape or (any) other particulars;

- b) Scored tablet must be indicated whether it is intended to be breakable by half or not;
- c) Information about pH and osmolarity (if applicable) must be indicated.

Article 18. Indications

The indications of a drug must be consistent with its uses, dosage form, route of administration. Information regarding indications must be clear, specific and contain the following:

- 1. Use of the drug: the uses of the drug, such as treatment, treatment adjuvant, prophylaxy (prevention), symptom reduction must be specified.
- 2. Intended users (if any): indications or indication limits on specific patient groups; which can be categorized by age groups or age ranges or specific age limits.
- 3. Additional conditions for safe, effective use of the drug (if any).

E.g., concomitant administration of other drugs or therapeutic methods to improve treatment effectiveness and reduce undesirable effects of a drug.

Article 19. Dosage and administration

1. Dosage:

- a) Dosage must be specified for each route of administration or/and each indication.
- The timing and time intervals between uses in a day, method of administration to optimize effectiveness (e.g., taken with a lot of water, taken before meals) should be specified;
- The recommended total minimum dose, the total maximum dose, limits on duration of use (if applicable) should be indicated.
- b) Dosage and administration for adults, for children (if applicable) should be specified. Dosage for children should be indicated by age groups or by bodyweight;
- c) Cases requiring of special patient groups requiring dose adjustment (if applicable) such as children, elderly people, patients with kidney failure, patients with liver failure or other cases should be indicated.

2. Administration:

- a) Route of administration, administration timing and method of administration to optimize effectiveness must be indicated:
- For injectable drugs, instructions on how to prepare, reconstitute the drug for injection and how to inject: intramuscular injection, intravenous injection, intravenous infusion, subcutaneous injection, deep subcutaneous or deep intramuscular injection and other ways; speed of injection or infusion should be specified (as necessary);
- Usage instructions for special patient groups requiring precautions referred to in point d clause 1 of Article 15 of this Circular must be provided;
- For concoctions: instructions on how the drug should be used, taken (water used in, tools for, concoction, concoction method, tincture preparation method, temperature and time duration required), what to avoid and other precautions while taking the drug.
 - b) For prescription drugs:

Apart from the provisions of point a clause 2 of this Article, the following information on administration in children, special patient groups and other precautions (as neccessary) must be provided:

- Dosage must be specified by age groups. Dosing should be by bodyweight or body surface area (mg/kg or mg/m2) or by corresponding dose intervals. For the drugs that can be used in children for the same indications with adults, dosage and admistration method must be specified.
- With regard to drugs that do not come in dosage forms intended for children, manufacturer's recommendations on ways to make the drug suitable for the consumption of children from a certain age must be provided;

- With regard to drugs that do not have indications intended for children of one or all age groups, dosage and administration method of the drug must be presented using one of the following wording:
- + Safety and effectiveness of the drug on children of certain age (by months or years), or other relevant patient groups) e.g., by sex, body weight) have not been established;
- + It is not recommended to use the drug in children of certain age (by months or years), or other relevant patient groups (e.g., sex, body weight) due to issues of safety and effectiveness of the drug;
- + The drug should not be used for certain indications in children of certain age (by months or years) (or other relevant patient groups, e.g. by sex, body weight).
 - Cases requiring precautions regarding dosage and administration (if applicable):
- + When discontinuing the use of the drug, missing a dose, taking the drug with food and water, resuming the use of the drug after a treatment course;
- + Adjusting dosage when using with other coadministered drugs, adjusting dosage to suit patients' conditions (dose adjusting based on clinical signs and symptoms and/or test results of renal function, liver function);
- + Preventive measures against specific adverse events (e.g., taking antiemetic medication prior to the use of cancer treatment drugs), non serious adverse reactions that are common with initial doses:
- + Special recommendations for healthcare personnel or patients regarding the handling and administration of the drug (if applicable), information on other delivery methods, especially the gastrointestinal intubation (subject to information availability) for parenteral drugs, information on the rate of drug injection or infusion should be clearly stated.
- 3. Special handling precautions before and after use

Additional instructions should be provided for drugs requiring handling before and after use, namely:

- a) Handling before use (if applicable):
- Specify how to prepare the drug before use (reconstitution or dilution);
- Describe protective measures for persons preparing the drug;
- Specify the external appearance of the drug before reconstitution or dilution, characteristics of the drug after reconstitution in the case of drugs requiing reconstitution before use.
 - b) Handling after use (if applicable):
- Precautions regarding the disposal of the drug after use in special cases such as cytotoxic drugs, preparations containing living organisms and other specifically regulated cases;
- If there are special instructions or handling precautions required of healthcare personnel, the statement "No special handling precautions required after use" should be added.

Article 20. Contraindications

- 1. For drugs with contraindications cases in which the drug cannot be used must be specified.
- 2. With regard to drugs that are contraindicated in children, the children's age ranges (by months or years) or other relevant patient groups (e.g. by sex, body weight) must be specified for each of the contraindications.

Article 21. Warnings and precautions

- 1. Preventive steps, precautions for use, special recommendations for use in children, patients with chronic conditions must be indicated (subject to information availability).
- 2. Situations warranting precautions:

- a) Test results or clinical conditions of patients that require evaluation before administering the drug, measures necessary to reduce risk of adverse reactions during use;
 - b) Serious adverse events that warrant warnings to healthcare personnel;
 - c) Measures for prevention and early detection of symptoms of serious adverse reactions;
 - d) Risks associated with starting or stopping treatment;
- d) Patients with predisposing risks of adverse reactions to the drug class (often serious and commonly occuring reactions);
- e) Clinical signs, symptoms or tests requiring monitoring during treatment. Interference with laboratory tests by use of the drug.;
- g) Warnings and precautions for children patients regarding safety associated with prolonged duration of use (e.g., impacts on the child's development, neuropsychological, sexual development and others);
- h) Warnings regarding known adverse effects associated with excipients or residual substances in the drug. Warning statements relating to excipients must be provided under this section or under the section on warnings and precautions for use of the drug;
 - i) Warnings regarding the ethanol component in the drug formulation;
 - k) Hazards associated with potential errors during use of the drug.

3. Biosimilars:

Warnings regarding the risks involved in the replacement, substitution between reference biologics and biosimilars during treatment.

Article 22. Use in pregnant and breastfeeding women

- 1. Use of the drug in pregnant women:
- a) Information on the risks associated with the use of the drug in pregnant women should be included. If there is not enough information on the effects of the drug on pregnant women, the statement "There is no data on use in pregnant women, the drug should only be used if the benefits clearly outweigh any possible risks." must be included.
- b) Recommendations for use in pregnant women should include the use in women who are likely to become pregnant or are using contraception, at different stages of pregnancy;
- c) Additional information on the effects of the drug on the fetus, covering main possible impacts on the fetus. If there is no information on fetal toxicity, it must be clearly stated;
- d) Recommendations for monitoring the fetus and neonate if the mother is using the drug during pregnancy (subject to information availability).
- 2. Use of the drug in breastfeeding women:

Description of specific scenarios such as stopping or continuing breastfeeding, stopping or continuing treatment (subject to information availability) should be provided.

Article 23. Effects on ability to drive, operate machinery

1. The effects of the drug on the ability to drive, operate machinery should be described using one of the following wordings: no effect or negligible effects, mild effects, moderate effects, severe effects.

If there is no evidence of drug effect on the ability to drive or operate machinery, the statement "There is no evidence of drug effects on the ability to drive or operate machinery." must be added.

2. Additional important information (if any) such as time the effects are expected to abate and absorptivity of the drug with continuing use should be provided.

Article 24. Drug interaction, drug incompability

1. Drug Interactions:

- a) Information on interactions of drugs with other drugs and other types of interaction (e.g., alcohol, food, feed) that may affect the therapeutic action and effectiveness of the drug should be provided, such as:
- Drug interactions of clinically significance based on pharmacodynamic and pharmacokinetic studies on the drug;
- Consequences of drug interactions: clinical manifestations (if any), effects of drug interactions on drug concentration level in blood, pharmacokinetic parameters of active ingredients or active metabolites, effects of drug interactions on test results. Indicate how to handle the consequences of the interactions;
- Description of the mechanism of interaction if it is known. If there are no studies on drug interactions, it should be noted in this section;
 - Other serious drug interactions such as drug adsorption into packaging, infusion kit.
- b) For medicinal material drugs, traditional drugs, incompability of use (if any) must be clearly stated. e.g., avoid raw cold good when taking drug of heat preserving properties; If the drug is of cold reducing properties, avoid spicy stimulating food.

2. Drug compability:

- a) Information on chemical and physical compatibility of the drug with other drugs when mixed or concomitantly administered, especially with reconstituted or diluted drugs prior to intravenous administration should be provided.
- b) If there is no information on drug compatibility the statement: "Because there are no studies on drug compability, do not mix this drug with other drugs." should be added.

Article 25. Unwanted side effects

- 1. Information on discontinuation of use, possible adverse reactions warranting reporting to physicians, pharmacist or to Center for Drug Information and Monitoring of drug adverse reactions should be provided.
- 2. Apart from the contents stipulated in clause 1 of this Article, information on adverse reactions according to prescribed summary table of adverse reactions (if any) must be added:
- a) Summary of adverse reactions by frequency: Very common (ADR \geq 1/10), common (1/100 \leq ADR <1/10), rare (1/1000 \leq ADR <1/1000), rare (1/10000 \leq ADR <1/10000) and very rare (ADR <1/10000);

For medicinal material drugs, traditional drugs: listing possible adverse reactions should suffice, characterizing by frequency not required.

- b) For pediatric patients, description must be specified for age-related characteristics and extent of adverse responses on pediatric population (if any); clinically significant differences between adults and children (or specific age groups) in regard to drug safety (if any). If the information has been mentioned elsewhere in the package insert, a cross reference should be made:
- c) Any clinically significant differences (frequency of response, severity, recovery, and need for follow-up) in special populations (eg, the elderly, patients with liver failure, kidney failure, patients with other conditions should be clearly stated.
- 3. If there is no reporting or no evidence of adverse adverse reactions, the statement "No adverse reactions has been reported" and "Notify doctor immediately or pharmacist's immediately of adverse reactions occurred during use." should be added.

Article 26. Overdosage and management

1. Overdosage:

- a) Description of symptoms and manifestations of overdose: specific symptoms and signs of acute poisoning, disability causing potential (if any);
- b) If there is no information on overdose of the drug the statement "There is no data on overdose of the drug, do not exceed the dosing indicated of the drug" should be added.

2. Management:

- a) Specific steps or ways to manage odversage, including monitoring, using agonist, antagonist drugs, detoxification, acceleration of drug elimination from the body. If there is no or not sufficient information, the statement "Actively monitor for timely response" should be added;
- b) Information specific to special patient groups such as the elderly people, pregnant and breastfeeding women, children, people with liver impairment, kidney impairment, patients with comorbid chronic diseases (if available) should be provided.

Artile 27. Pharmacology, clinical information

- 1. Pharmacodynamics: covering the following:
 - a) pharmacological group and ATC code;
 - b)Description of mechanism of action for each of the approved indications;

2. Pharmacokinetics: covering the following

- a) pharmacokinetic properties (absorption, distribution, metabolism, elimination and others) for each of the recommended dosage, concentration and dosage form of the drug;
- b) Description of differences across elements (e.g., age, gender, weight, smoking status, patients with liver impairment, kidney impairment) affecting pharmacokinetic parameters. If such effects are clinically significant, they must be clearly presented in quantifiable parameters;
- c) The correlation between dosage, concentration, pharmacodynamics parameters (including primary and secondary assessment criteria) and characteristics of patient population under study;
- d) For pediatric patients: a summary of results from pharmacokinetic research in children of different age groups and in comparison with adults (if applicable). Dosage forms used in pharmacokinetic studies in children, uncertainties due to limitations of restricted use in pediatric patients should be noted.
- 3. Data from clinical trials, non-clinical trials (if applicable):
- a) Summary of key findings from major clinical trials that support the approved indications of the drug (if applicable), including at least the following:
 - Description of the main characteristics of the sample;
 - Main evaluation criteria:
 - Additional evaluation criteria (if any);
 - Findings of the trials in relation to main criteria.
 - b) Information related to non-clinical trials (if applicable).

Article 28. Smallest packaging unit, packaging specification

- 1. The smallest packaging unit is normally specified as follows:
- a) For dosage form being tablet, the smallest unit is the tablet. In small packages, the smallest packaging unit is a package, bottle, vial or bag;
- b) For liquid dosage forms, the smallest packaging units are ampoule, bottle, vials, syringe and pre-filled syringe;
- c) For dosage forms being powder for solution for injection, the smallest packaging units are ampoule, bottle, vial, syringe and pre-filled syringe;
- d) For dosage forms being powder, granule for oral solution, the smallest packaging units are sachet, vial, bag;

- d) For dosage forms being cream, ointment, gel for external use, the smallest packaging units are tube, vial, bag;
 - e) For dosage forms being patch, the smallest packaging unit is patch;
- g) For dosage forms being sprays or aerosols, the smallest packaging units are spray can, spray bottle, spray canister, unit dose spray or container for aerosol dispensers;
 - h) For dosage form being combination kit the smallest packaging unit is kit;
- i) For dosage forms being formulation for concoction, the smallest packaging units are bag, package or box;
- k) For medicine materials, the smallest packaging units are bag, pack, package, carton, box, bottle, jar.
- 2. Format for presenting packaging specification:
- a) Packing specifications should be presented using natural numbers to indicate quantity, weight, volume of the drug contained in the commercial packaging;
- b) If a commercial packaging encloses multiple packaging units the quantity of each packaging unit and the total quantity enclosed must be indicated;
- c) Other components accompanying the drug, such as needles, syringes, measuring spoons, measuring cups, aerosol devices and other supporting devices (if any) included in the commercial packaging must be specified.
- 3. With regard to drugs belonging to the list of controlled drugs, in particular narcotics, psychotropics, drugs containing drug precursors, the outer packaging must not enclose than 100 smallest packaging units.

Article 29. Lot number manufacturing date, expiry date

1. Lot number:

Lot number should be printed in full as "Lot number" or worded in abbreviated form as follows: "So lo SX", "LSX" or "SLSX" along with lot number code. Information content and construction of lot number identifier is for the manufacturer to decide on.

- 2. Manufacturing date, expiry date (or use by date):
- a) Manufacturing date, expiry date (or use by date) shall be written in full as "Manufacturing date", "Expiry date or Use by date" or in abbreviated form in capital letters as "NSX" ("Mfg Date"), "HD or HSD" ("Exp. Date or UBD"), followed by the date the drug is manufactured, and its expiry date.
- b) Manufacturing date, expiry date should be written in order of day, month, and year of the calendar year with each value represented in 2 characters, and only the year value may be represented in 4 characters.

The numeric characters indicating the date, month, year of a date in time should be printed on the same line and separated by a slash "/" date/month/year)", a period "." (date.month.year), a hyphen "-" (date-month-year), a space (day month year), or contiguously;

- c) If the outer packaging encloses ampoules, solvent vials or other components accompanying the drug, the outer packaging label must be presented as follows:
- If manufacturing date, the expiry date of all the components is the same, the same one manufacturing date, expiry date should be printed on the outer packaging label;
- If the components having different manufacturing dates, different expiry dates, either the expiry date of the nearest expiring component or the expiry dates of each of the respective components of the kit should be printed on the outer packaging label.
- 3. Format for presenting manufacturing date, expiry date (or use by date), lot number::

- a) Where manufacturing date, expiry date, lot number are printed in a foreign language on the original label:
- The following information must be printed on the supplementary label: manufacturing (NSX), expiry date (HD/HSD), lot number (LSX/SLSX) see original label for manufacturing date, expiry date, lot number in foreign language.
- E.g., NSX, HD, SLSX see "Mfg Date", "Exp Date", "Lot.No." printed on packaging.
- If expiry date is printed by "month/year" on primary packaging label, in full by "date/month/year" on the outer packaging label, the date printed on the outer packaging label should be counted as expiry date;

Expiry dates are printed by "month/year" on both the primary packaging label and outer packaging label but manufacturing date is printed as follows:

- + If manufacturing date is printed in full by "date/month/year" on the original label, the expiry date printed on supplementary label should be counted basing on the manufacturing date of the original label;
- + If manufacturing date is printed by "month/year" on the original label, the expiration date should be counted as the last date of the expiring month, and the statement "expiry date is the last date of the expiring month" must be printed on the supplementary label.
- b) If the size of the primary packaging label does not allow for fitting lot number, expiry date and corresponding symbols of "So lo SX" and "HD" according to the provisions of clause 1 clause 2 of this Article a sequence of numeric characters depicting lot number, manufacturing date, expiry date may be printed on the primary packaging label but the information must be presented in full on the outer packaging label as required.
 - c) Format for presenting shelf life on package inserts:
 - Shelf life in terms of time interval from manufacturing date should be specified;
- Shelf life after first opening the primary packaging for multidose types of drug such as eye drop or nose drop, ear drop, ointment, gel for multiple uses and oral multidose liquid form drugs or bottled tablets, large containers (if any);
- Shelf life after preparation for use in the case of powder, granule requiring dilution into solution or suspension before use such as powder, granule for suspension or solution for injection or oral consumption.

Article 30. Changing expiry dates printed on drug label for reasons of national defense, security, epidemic prevention and combatting, mitigation of consequences of natural disasters, calamities

Due to reasons of national defense, security, prevention and combating epidemics, mitigation of consequences of natural disasters, calamities, the Minister of Health shall decide on changing expiry dates printed on drug labels and regulate the presentation of expiry date on a case by case basis subject to the drug's quality, weighing benefits and risks or the serious shortage in domestic supply.

Article 31. Format for presenting storage conditions for drugs, drug raw materials, quality specifications

- 1. Labels of drugs, drug raw materials, package inserts:
 Storage conditions in terms of temperature (in Celsius unit abbreviated as °C and a specific number) should be indicated. Humidity, lighting or other special conditions in storage or in transit (if applicable) to ensure quality integrity should be noted.
- 2. Package inserts should include storage conditions for the cases stipulated in item 2 and 3 point c clause 3 Article 29 of this Circular.
- 3. Format for presenting quality specifications:

Quality specification of the drug, drug raw materials must be presented on the outer packaging label and package insert, specifically as follows:

- a) For the drugs, drug raw materials following quality specifications of Vietnam pharmacopoeia or Ministry of Health's recognized foreign pharmacopoeias: quality specification should be presented by pharmacopoeial name in full in Vietnamese or by Vietnamese abbreviated name of Vietnam pharmacopoeia or in English abbreviated name of foreign pharmacopoeia. Edition or publishing year of the pharmacopoeia is not required to be included;
- b) For the drugs, drug raw materials following manufacturer's quality specifications, the wording "Manufacturer's specification" or , in abbreviated form "TCCS" should be printed.

Article 32. Number of certificate of marketing registration, number of import license

1. Number of certificate of registration for marketing in Vietnam

The wording "Number of certificate of registration for marketing:" or, in abbreviated form "SDK:" should be printed, followed by a blank space upon submission of marketing registration dossier. Before the drug being placed on the market, the certificate identifier number granted by Ministry of Health must be added.

2. Number of import license:

The wording "Number of import license:" or, in abbreviated form, "GPNK:" should be printed on the label, followed by a blank space upon submission of application dossier for import license. Before the drug being placed on the market, the import license number granted by Ministry of Health for drugs, drug raw materials not yet licensed for marketing in Vietnam, must be added.

Article 33. Name, address of manufacturing, compounding, processing, importing establishments and other establishment relevant to the drug (if applicable)

- 1. General provisions on format for presenting names, addresses of manufacturers, importers on labels, package inserts:
 - a) Outer packaging label of drugs, drug raw materials:
- For domestically manufactured drugs: print in full the role, name, address of manufacturer;
- For domestically manufactured or imported drug raw materials: print in full the name and address of manufacturer;
- For imported drugs: print in full role, name and address of manufacturer; name and address of importer.
- b) Primary packaging label: Manufacturer name may be presented under full legal name or trade name provided it is identifiable.

If there are several establishments involved in the manufacture of a drug, either of the following two formats may be used:

- List all establishments participating in the manufacture of the finished drug product;
- Print the name of the establishment responsible for batch release.
- c) With regard to traditional drugs stipulated under clause 1 and clause 2 Article 70 of Pharmaceutical law and labeling of drugs manufactured, compounded at medical service establishments stipulated under clause 2 and clause 3 Article 85 of Pharmaceutical law:
- Outer packaging labels: print in full name and address of the medical service establishment processing, formulating, compounding, manufacturing the drug;
- Primary packaging labels: print full legal name or trade name of the medical service establishment.
- d) Labels of drugs compounded and sold per prescription at drugstores stipulated under point b clause 1 Article 47 of Pharmaceutical law: print in full name and address of the drugstore compounding the drug;

- d) Package inserts: print in full role, name address of manufacturing establishments involved. For imported drugs the manufacturing country's name must be translated into Vietnamese, unless it has no meaning when translated or cannot be translated;
- e) Apart from manufacturing establishments, importers, role, name, address of other establishments relevant to the drug may also be added on the label and package insert (such as registrant, distributor, trademark owner company, product owner and others).
- 2. Format for presenting roles of establishments relevant to the drug in front of the establishment's name, specifically:
 - a) For manufacturing establishments:
- If there is only one establishment participating in manufacturing the drug: the role should be indicated as "Manufacturer":".
- If there are several establishments participating in manufacturing process: the role of each establishment should be indicated, such as: "Semi finished product manufacturing establishment"; "Primary packaging establishment"; "Batch release responsible establishment";
- The name of manufacturing establishments of the drug, drug raw material presented should be the name recorded in Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business issued by the competent authority relevant to the business operations they perform.
 - b) For importers: the role should be indicated as "Importing enterprise";
- c) For other establishments: the role "Distributor", "Product's owner", "Trademark's owner" and other roles relevant to the drug (if applicable) should be indicated).
- 3. Format for presenting name and address of manufacturing establishments:
- a) With regard to drugs the manufacture of which involved the participation of different manufacturing establishments, the name of all such establishments along with the address of the respective manufacturing sites should be presented according to the prescribed format. The names of participating manufacturing establishments must be of the same type size and printed on the same face sheet (same plane) of the label;
- b) For contract manufactured drugs: Print "Manufactured at: (name, address of the contract receiving party) under contract with: (name, address of the contract giving party)". The names and addresses of the contract receiving party and the contract giving party must be of the same type size and printed on the same face sheet (same plane) of the label;
- c) Drugs contract under technology transfer agreements: Print "Manufactured at: (name, address of the technology transferee party) under technology transferred from: (name, address of the technology transferring party)". The names and addresses of the technology transferer party and the technology transferee party must be of the same type size and printed on the same face sheet (same plane) of the label.
- 4. Format for presenting name and address of importer: one of the following formats should be followed:
- a) Print in full "Importing enterprise: name, address of the importer of the drug, drug raw material" on the label;
 - b) Print in abbreviated form "DNNK: full name, address of the importer".

The wording "Importing enterprise:" or "DNNK:" should be printed followed by a blank space which must be filled in with importer's full name and address before the drug being placed on the market.

- 5. Format for presenting name, address:
 - a) Format for present establishments' name:

- Name of domestic establishments: print the name as recorded in Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business, Certificate of business registration or Certificate of investment, issued by the competent authority;

For medical service establishments in particular: print the name as recorded on the establishment's Operating license in accordance with the Law on medical examination and treatment.

- Name of foreign establishments: print the name as recorded in Certificate of pharmaceutical product or Certificate of good manufacturing practice for pharmaceutical products, issued by the competent authority of the respective foreign country or as recorded on other pertinent certificates.
 - b) Format for presenting establishments' address:
- Address of domestic manufacturing establishments: The domestic manufacturing establishment's address printed should be the address of the place of business recorded in the relevant Certificate of satisfaction of conditions for pharmaceutical business, in addition, the address of the enterprise's head office may also be included;
- Address of manufacturing establishment: Print the number, street (village, hamlet), commune (ward, township), district (urban district, provincial town, city), province (centrally affiliated city);;

For the address of medical service establishments in particular: print the address of the drug manufacturing site of the medical service establishment as recorded on its Operating license in accordance with the Law on medical examination and treatment.

- With regard to imported drugs:

The manufacturer's address printed should be the address of the manufacturing site as recorded in Certificate of pharmaceutical product or Certificate of good manufacturing practice issued by the competent authority of the exporting country.

- c) Name, address, logo (if any) of organizations, individuals relevant to the drug referred to in this clause that are printed on the label or package insert must be of a type size not larger than that of the manufacturing establishments' name, address or logo unless the former can demonstrate that they are the product's owner;
- d) If the importer's name, address, logo are printed on the label, they should not be of a type size larger than those of the manufacturing establishments;
- d) . If the manufacturing establishment of a drug is a member or an affiliate of an organization such as a corporation, general corporation, group, association and other organizations, the establishment shall be allowed to print on the drug's label the name or the name and address, trademark, brand of such organization if the latter so permits

E.g., a drug manufactured at a company's branch facility in address A, affiliated to company B, the label may be printed with "Company B, Branch, manufactured at address A".

Article 34. Origin of drugs, drug raw materials

- 1. Determining the origin of drugs, drug raw materials:
- a) The origin of a drug, drug raw material shall be determined in accordance of the provisions of Commercial law, its guiding documents regarding origins of goods and related legal normative documents;
- b) Organizations, individuals responsible for the labeling of drugs stipulated under Article 6 of this Circular shall themselves determine and record the origin of their drugs, drug raw materials but must ensure the integrity, accuracy, conformity with legislative provisions on origins of goods or Treaties to which Vietnam is a signatory, of the determination.
- 2. Format for presenting the origin of imported drugs, drug raw materials: The origin of drugs, drug raw materials shall be printed on the outer packaging as follows:

a) Print the group words "origin:", "manufactured in:" or "manufactured by:" along with the name of the country or territory where the drug, drug raw material is manufactured;

The name of the manufacturing country or territory should not be printed in abbreviated form.

- b) If the origin of a drug, drug raw material is the same with the manufacturing country or territory, only the manufacturing country's name is required to be printed, in Vietnamese or in English if it has no meaning when translated into Vietnamese or cannot be translated;
- c) If the origin of a drug, drug raw material is different from the manufacturing country or territory, information on the origin must be presented in full in accordance with the provision of point a clause 2 of this Article.
- 3. With regard to drugs, drug raw materials manufactured in Vietnam for domestic circulation on which the manufacturing site's address has been printed, it is not required to print the origin of such drugs, drug materials on the label.

Article 35. Other contents to be presented on drug labels

- 1. Apart from the mandatory contents stipulated in this Circular, additional contents may be added to samples of label and package insert of drug registration dossiers, import license application dossiers for drugs having no marketing registration certificate or the labels of drugs categorized under clause 1 and clause 2 Article 11 of this Circular, provided that the provisions of clause 3 of this Article are complied with.
- 2. Apart from the mandatory contents stipulated in this Circular, before placing a drug on the market, organizations, individuals responsible for the drug shall be allowed to add to the label, package insert contents other than those approved by the competent authority without having to inform or obtain approval from the latter provided they are in compliance with the provisions of clause 3 of this Article, but the establishment responsible for labeling must take responsibility for the accuracy of the additional information printed, covering:
- a) Adding or revising anti counterfeiting stamps and contents of product security, anti counterfeiting nature on the drug's label for the purpose of combatting counterfeiting or product authentication;
- b) Changing the format, color of package insert; changing the size of outer packaging label or primary packaging label of the drug, drug raw material;
- c) Adding or revising telephone number, region code, webpage address, email address of establishments relevant to the drug; of the trademark's owner establishment;
- d) Adding or revising the symbol ® after the drug name, company logo; changing the logo of a company relevant to the drug;
- d) Changing the location of printing number of certificate of marketing registration or number of import license, location of affixing supplementary labels, location of printing lot number, expiry date, manufacturing date on the label;
- e) Contents in other languages translated from Vietnamese text that was approved by Ministry of Health in the drug registration dossier or import license application dossiers for drug having no marketing registration certificate.

36. Other contents to be presented on drug labels:

- a) Additional contents presented should not be in contravention of the laws, not of advertising character and be truthful, accurate, reflecting the true nature and uses of the drug, not overcasting, not distorting the mandatory contents on the label and must ensure the integrity of the mandatory contents as approved by Ministry of Health's competent agencies;
 - b) The following information, images shall not be used:

- Information, images prohibited from use in advertising stipulated under Article 8 of Advertising law;
- Contents stipulated in clause 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15 and 16 Article 126 Decree no 54/2017/ND-CP;
 - Contents, images stipulated under clause 2 Article 18 Decree 43/2017/NĐ-CP.
- Information, images to the effect that a biosimilar is bioequivalent or clinical equivalent to a reference biologic.
- c) The contents in other languages referred to in point e clause 2 of this Article must match and be as complete as the Vietnamese version from which they are translated. The size of the alphabetic characters, numeric characters printed in other languages should not overcast, not larger than, the Vietnamese ones;
- d) The labels, package inserts of drugs, drug raw materials manufactured for exportation shall be allowed to be printed in other languages according to the sales and purchase contract with the importing country but the contents of such labels, package inserts must not distort information on and the nature of the drugs, drug raw materials.

Chapter IV IMPLEMENTATION PROISIONS

Article 36. Entry into force

- 1. This Circular shall take effect from 01 June 2018.
- 2. Circular no 06/2016/TT-BYT dated 08 Mar 2016 of the Minister of Health regulating drug labeling shall be repealed on the date this Circular takes effect, except for the provisions regulating the labeling of invitro diagnostic biologics, which shall remain in force until there is another legal normative document replacing it.

Article 37. Transitional provisions

- 1. Drugs, drug raw materials for which a certificate of marketing registration or import license was issued before the effective date of this Circular shall be treated as follows:
- a) Allowed to continue to be marketed, using the samples of labels, package inserts approved by Ministry of Health, until expiry date of the lots of drugs, drug raw materials that were manufactured or imported within the validity period of Certificate of marketing license or import license issued before the effective date of this Circular, except for the cases referred to in point b clause 1 of this Circular.
- b) With regard to the drugs, drug raw materials belonging to the List of hazardous drugs and hazardous drug raw materials promulgated under the Minister of Health's Circular no 06/2017/TT-BYT of 03 May 2017; the drugs belonging to the Minister of Health's List of non prescription drugs promulgated under Circular no 23/2014/TT-BYT of 30 Jun 2014, but not belonging to the List of non prescription drugs promulgated under the Minister of Health's Circular no 07/2017/TT-BYT of 03 May 05 2017, the registrants, the importers must sort the drugs, drug raw materials out, update, supplement [labeling] information resulted from the sorting as follows:
- Drugs, drug raw materials manufactured before the effective date of this Circular: the provision of point a clause 1 of this Article shall apply;
- Drugs, drug raw materials manufactured from the date this Circular takes effect: the establishments must themselves update information on the labels and package inserts of the drugs, drug raw materials resulting from the sorting, in accordance with the provisions of this Circular before placing them on the market, within 12 months from the effective date of this Circular without having to inform Ministry of Health, unless they wish to proceed with formalities for

registration of changes, supplementations to the existing Certificate of marketing registration of the drugs pertaining to package inserts according to the provisions of Ministry of Health's Circular regulating the registration of drugs, drug raw materials.

- 2. Drug registration dossiers or import license application dossiers for drugs having no certificate of marketing registration that were submitted to Ministry of Health's competent authorities before the effective date of this Circular pending the issuance of the respective certificate or license, other than those categorized under clause 3 of this Article, shall be treated as follows:
- a) The registrants, the importers of the drugs shall be allowed to submit dossier supplementations to Ministry of Health requesting to update information on labels and package inserts according to the provisions of this Circular in order for the updated dossiers to be evaluated and certificates of marketing registration or import licenses be issued accordingly;
- b) If the registrants, the importers do not submit dossier supplementations according to the provision of point a of this clause, Ministry of Health shall evaluate the labels' and package inserts' contents according to the provisions of the Minister of Health's Circular no 06/2016/TT-BYT of 08 Mar 2016 regulating drug labeling, except for the cases referred to in point b clause 1 of this Article;

Within 06 (six months) from the date a certificate of marketing registration is issued, the establishments responsible for drug labeling shall be responsible for updating the contents of labels, package inserts in accordance with the provisions of this Circular by way of registering changes, supplementations to the existing Certificate of marketing registration according the provisions of Ministry of Health's Circular regulating the registration of drugs, drug raw materials, except for the cases referred to in point b clause 3 Article 6 of Circular no 07/2017/TT-BYT.

3. Registration dossiers of drugs, drug raw materials that were submitted before the effective date of this Circular to Ministry of Health's competent authorities under the form of registration of changes, supplementations to Certificate of marketing registration pertaining to label samples, package insert samples previously submitted but have not been approved must be supplemented with [revised] samples of labels, package inserts according to the provisions of this Circular.

Article 38. Publicizing contents of package inserts

- 1. Drug Administration shall be responsible for reviewing, updating and publicizing on its web page package inserts of drugs already licensed for marketing belonging to the Minister of Health's issued list of originators, reference biologics to serve as references for drug manufacturers, drug registrants in their preparation of registration dossiers for similar generics, biosimilars.
- 2. If there are changes or supplementations made to a package insert of a drug belonging to the List of originators, reference biologics in the course of marketing, the updated version must be announced and published on Drug Administration's web page within 45 days from the date the official letter approving the changes, supplementations is issued.
- 3. Drug registrants, drug manufacturers shall be responsible for keeping package inserts of generics, biosimilars updated in line with contents of those of the respective originators, reference biologics of the List of originators, reference biologics, published on Drug Administration's web page as per the following:
- a) Package inserts of generics, biosimilars must be consistent with those of the respective drugs on the List of originators, reference biologics of the same concentration, strength, active ingredient, dosage form, route of administration, except for the information that are inherently different (such as shelf life, excipient composition, quality specification, bioavailability

parameters, pharmacodynamics data, unwanted side effects, clinical trials' results). Information regarding unwanted side effects in package inserts of generics, biosimilars should not be fewer than that of the respective originators, reference biologics, except for the side effects of originators, reference biologics that are attributed to excipient components not present in the formulation of the generics, biosimilars;

b) Within 12 months from the date Drug Administration announces and publishes the package insert of an originator, reference biologic on its web page according to the provision of clause 1, clause 2 of this Article, manufacturers, importers of generics, biosimilars shall be responsible to themselves update the label, package insert of the relevant generic, biosimilar to render them consistent, with regard to the information referred to under clause 2 of this Article, with the published package insert without having to inform Ministry of Health, unless otherwise requested by Ministry of Health.

Article 39. Provisions on references

Where the legal normative documents referred to in this Circular are revised, supplemented or replaced, the updated version of the documents shall prevail.

Article 40. Execution responsibility

Drug Administration, Administration of Traditional medicine and units under Ministry of Health, Health Departments of provinces, central-affiliated cities, Vietnam Pharmaceutical Corporation - JSC, domestic and foreign manufacturers, registrants, importers, exporters of drugs, drug raw materials, medical service establishments and establishments providing extemporaneous compounding shall be responsible for the implementation of this Circular.

Organizations, individuals involved should promptly report to Ministry of Health (Drug Administration, Traditional medicine Administration) any issues encountered during the course of implementation for the latter's consideration, resolution./.

PP. THE MINISTER VICE MINISTER

Recipients:

- Gov's Office (Officla Gazettem Gov web portal);
- The Minister of Health;
- MoH Vice Ministers;
- Ministries: Justice (Legal document control Dpt);

Science and Technology (Legal Dpt); Trade and Industry;

Finance (General Dpt of Customs); Public Security (Health Adm),

National Defense (Military Health Adm); Transporti (Health Adm);

- Health Dpts of provinces, central affiliated cities;
- MoH's affiated Divisions, Adinistration, General Dpts,

Ministry Office, Inspectorate;

- Vietnam pharmaceutical business associations;

Vietnam Pharmaceutical Corporation-JSC;

- Drug manufacturers, registrants of Vietnam;
- MoH's web portal;
- File: VT, PC, QLD (12b).

(signed)

Truong Quoc Cuong

[emblem]

The Announcement of Food and Drug Administration

Title: Guidance for Market Authorization Holders on Post-Marketing Safety Reporting for Human Drugs, Narcotics, and Medicinal Neuropsychotropic Substances

In order to provide the single direction and standard as well as the definite working procedure of post-marketing adverse events reporting and monitoring related to health products to Market Authorization Holders consequence to their compliance and optimizing the pharmacovigilance effectiveness, therefore Food and Drug Administration of Thailand has been issued the announcement entitled "Guidance for Market Authorization Holders on Post-Marketing Safety Reporting for Human Drugs, Narcotics, and Medicinal Neuropsychotropic Substances" as detail enclosed.

Hence, this will be effective from now on.

The announcement on 18 December 2015

[signature]

(Mr. Boonchai Somboonsook)

General Secretary of Food and Drug Administration

The enclosure of

the Announcement of Food and Drug Administration

Title

Guidance for Market Authorization Holders on

Post-Marketing Safety Reporting for

Human Drugs, Narcotics, and Medicinal Neuropsychotropic Substances

Dated 18 December 2015

Table of Contents

		Page
Introduction		1
Purpose		1
Reporting scope		
Responsible person		
Individual Case Safety Report (ICSR)		
Other Safety Reports		6
Annex 1		
Flow chart 1: Adverse Drug Reaction reporting occurred in Thailand		
Flow chart 2: Adverse Drug Reaction reporting occurred in other countries		8
Flow chart 3: Other drug-related problems reporting		9
Annex 2	Health Products Adverse Event Report Form	10
Annex 3	CIOMS Form	11
Annex 4	Risk Management Plan (RMP)	12
Annex 5	Glossary	20

APAC PMRE TF thanks all the authors & reviewers for their immeasurable contributions to publishing this report and would like to commemorate this great achievement with the names of contributors here.

HKAPI The Hong Kong Association of the Pharmaceutical Industry

> Sabrina Chan Karen Yuen

IPMG International Pharmaceutical Manufacturers Group

> Parulian Simanjuntak Agustina Tjandra

IRPMA International Research-Based Pharmaceutical Manufacturers Association

> Heather Lin Linda Wu

JPMA Japan Pharmaceutical Manufacturers Association

Asia Committee of International Affairs, Code Compliance Committee, Intellectual Property Committee, Pharmaceutical Industrial Policy Committee, Quality & Technology Committee, Regulatory Affairs Committee

KPBMA Korea Pharmaceutical and Bio-pharma Manufacturers Association

Seogkyu Yoon

KRPIA Korean Research-based Pharmaceutical Industry Association

> Mijin Jung Youngju Kang

OPPI Organisation of Pharmaceutical Producers of India

> Sanjit Singh Lamba Ajay kumar Sharma Nitika Garg

PhAMA Pharmaceutical Association of Malaysia

> Alice Chee Shi Hao Lim

PHAP Pharmaceutical and Healthcare Association of the Philippines

Teodoro Padilla Richard Simon Binos Emeline Bautista

PhIRDA China Pharmaceutical Innovation and Research Development Association

> Xiaoti Lu Yuanlin Yang

PReMA Pharmaceutical Research & Manufacturers Association

Busakorn Lerswatanasivalee

China Association of Enterprise with Foreign Investment R&D-based Pharmaceutical Association Committee **RDPAC**

Sara Wang

SAPI Singapore Association of Pharmaceutical Industries

> Christina Teo Kum Cheun Wong

PG Pharma Group (Vietnam)

RA-EWG Regulations and Approvals Expert Working Group

With many thanks from PMRE Task Force PMO

Tomoyuki Otsuka (TF Lead)

Regulatory Affairs: Osamu Inagaki (Sub-Lead), Yumiko Kobayashi, Naoko Matsui

Market: Shuang Gao (Sub-Lead), Megumi Yoneyama

Secretariat: Kazuharu Matsuoka, Erina Yamada