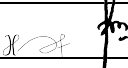


INSTRUKSI KERJA	Nomor: LB-IK166 Rev.00		 indofarma Member of Biofarma Group
Tata Laksana Registrasi Variasi untuk Produk Obat yang Mengalami Perubahan			
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: 	

A. PENGESAHAN

Keterangan	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
Disusun Oleh	Kepala Departement R&D		9 APR 2026
Disetujui Oleh	Kepala Divisi Manufacture		10 APR 2026
	Kepala Departement QA		10 APR 2026

B. TINJAUAN ULANG

No.	Parameter Tinjauan Ulang	Masih Sesuai/ Tidak Sesuai	Deskripsi Ketidaksesuaian
1	GMP terkini ☐ CPOB, CPAKB, CPOTB ☐ ISO 9001 : 2015 ☐ Sistem Jaminan Halal ☐ HACCP ☐ Lainnya, sebutkan:		
2	Persyaratan lain yang relevan Sebutkan :		
3	Kondisi dan proses aktual diarea kerja terkait :		
Kesimpulan: Beri tanda ✓ pada pilihan yang sesuai		☐ Dokumen masih sesuai, tidak perlu revisi ☐ Dokumen sudah tidak sesuai, harus direvisi sebelum jatuh tempo tinjauan ulang berikutnya ☐ Dokumen sudah tidak digunakan	
Ditinjau oleh : Kepala Divisi Manufacture		Tanda tangan :	Tanggal :
Disetujui oleh : Kepala Departement QA		Tanda tangan :	Tanggal :
Keterangan :			
Tanggal dokumen tidak berlaku :			

INSTRUKSI KERJA		Nomor: LB-IK166 Rev.00	 indofarma Member of Biofarma Group
Tata Laksana Registrasi Variasi untuk Produk Obat yang Mengalami Perubahan			
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: 	

1 Tujuan

Penyesuaian dokumen administrasi, mutu dan teknologi yang terdaftar di Badan POM dengan yang berjalan di PT. Indofarma.

2 Cakupan

Registrasi variasi dilakukan terhadap setiap perubahan administrasi, mutu dan teknologi produk obat PT Indofarma.

3 Penanggung Jawab

Penanggung jawab Instruksi Kerja ini adalah Kepala Departement R&D

4 Definisi

- 4.1 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.
- 4.2 Registrasi Variasi Major adalah registrasi variasi yang berpengaruh bermakna terhadap aspek khasiat, keamanan dan/atau mutu obat.
- 4.3 Registrasi Variasi Minor adalah registrasi variasi yang tidak termasuk kategori registrasi variasi major maupun registrasi variasi notifikasi.
- 4.4 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.

5 Prosedur

- 5.1 Menerima informasi daftar usulan perubahan yang telah disetujui dan siap ditindaklanjuti untuk dilaporkan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia dari Bidang pemastian Mutu.
- 5.2 Memastikan kembali bahwa perubahan yang akan didaftarkan sudah mencakup semua perubahan yang terjadi pada produk yang bersangkutan.
- 5.3 Melakukan identifikasi kategori perubahan, jenis perubahan, persyaratan dan kelengkapan dokumen yang diperlukan untuk registrasi variasi berdasarkan Lampiran XVI Peraturan Kepala Badan POM RI Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat dan melakukan pengecekan di system newaero jika perlu.
- 5.4 Kategori registrasi sesuai jenis perubahan yang akan diajukan adalah sebagai berikut :
 - 5.4.1. Kategori 4 : Registrasi Variasi Major
 - 5.4.2. Kategori 5 : Registrasi Variasi Minor
 - 5.4.3. Kategori 6 : Registrasi Variasi Notifikasi
- 5.5 Menentukan jalur evaluasi sesuai Time Line Registrasi Obat.
- 5.6 Menentukan tarif registrasi yang harus dibayarkan berdasarkan Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No. 32 Tahun 2017 Tentang Jenis dan Tarif Atas Jenis Penerimaan Negara Bukan Pajak yang Berlaku pada Badan Pengawas Obat dan Makanan atau bisa dilihat pada link berikut :
<https://new-aero.pom.go.id/img/KODE-JENIS-DAN-TARIF-PNBP.pdf?v=20200709132717>

INSTRUKSI KERJA		Nomor: LB-IK166 Rev.00	 indofarma Member of Biofarma Group
Tata Laksana Registrasi Variasi untuk Produk Obat yang Mengalami Perubahan			
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: 	

- 5.7 Memastikan semua bahan baku (Bahan aktif dan bahan penolong) pada formula produk sudah terdaftar di system newaero. Jika belum maka perlu dilakukan validasi pendaftaran Bahan baku dan produsen terlebih dahulu . Cara validasi pendaftaran bisa dilihat pada link berikut :

<https://new-aero.pom.go.id/img/UM-REG-VALIDASI.pdf?v=20200709132717> yang berisi informasi User Manual Validasi Pendaftaran Bahan baku dan produsen, Aplikasi registrasi Obat Versi 2.0. Lakukan monitoring dan *Followup* sampai diperoleh *approval* dari BPOM.

- 5.8 Melengkapi dokumen administrasi registrasi variasi sesuai Lampiran XVI Peraturan Kepala Badan POM RI Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat dan Perka BPOM no. 15 tahun 2023 tentang perubahan keempat atas peraturan kepala BPOM No.24 tahun 2017

- 5.9 Penyiapan dokumen teknis registrasi variasi sesuai dengan registrasi variasi yang akan diajukan pada setiap produk obat yang dapat dilihat pada Lampiran XVI Peraturan Kepala Badan POM RI Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat dan Perka BPOM no. 15 tahun 2023 tentang perubahan keempat atas peraturan kepala BPOM No.24 tahun 2017. Adapun jenis perubahan yang dimaksud antara lain:

5.9.1 Registrasi Variasi Major, terdiri dari:

- 5.9.1.1 Perubahan informasi produk yang mempengaruhi aspek khasiat keamanan yang memerlukan uji klinik, seperti:

- Perubahan indikasi dan/atau posologi; penambahan indikasi dan/atau posologi baru
- Perubahan informasi produk yang mempengaruhi aspek keamanan

- 5.9.1.2 Perubahan informasi produk yang mempengaruhi aspek keamanan yang tidak memerlukan data uji klinik, seperti:

- Perubahan informasi produk yang mempengaruhi aspek keamanan

- 5.9.1.3 Perubahan terkait zat aktif dan/atau formula yang mempengaruhi aspek khasiat keamanan yang membutuhkan uji klinik,

- 5.9.1.4 Perubahan terkait mutu zat aktif, seperti:

- Perubahan dan/atau penambahan produsen zat aktif atau fasilitas produksi untuk bulk zat aktif atau produk antara zat aktif
- Perubahan proses pembuatan zat aktif atau bahan awal/produk antara zat aktif
- Introduksi tahap *reprocessing* zat aktif
- Perubahan spesifikasi zat aktif non-Farmakope
- Pelebaran batas spesifikasi *starting material/ intermediate*, yang memiliki efek signifikan pada keseluruhan kualitas dari zat aktif dan/atau obat

- 5.9.1.4 Perubahan terkait mutu obat jadi, seperti:

- Peningkatan ukuran betas obat lebih dari 10 kali
- Peningkatan ukuran betas obat hingga 10 kali, untuk produk steril,
- Penurunan ukuran betas obat hingga 10 kali, untuk produk steril
- Perubahan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul sediaan *gastro-resistant*, modifikasinya atau sediaan lepas lambat
- Perubahan kuantitatif dan/atau kualitatif ekspisien

INSTRUKSI KERJA		Nomor: LB-IK166 Rev.00	 indofarma Member of Biofarma Group
Tata Laksana Registrasi Variasi untuk Produk Obat yang Mengalami Perubahan			
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: 	

- f Perubahan atau penambahan tempat sebagian atau keseluruhan tahapan produksi obat
- g Perubahan tempat pengemasan primer obat
- h Perubahan spesifikasi obat non Farmakope
- i Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer (untuk sediaan steril)
- j Perubahan atau penambahan pelarut untuk produk obat sediaan kombinasi
- k Perubahan/penambahan sistem kemasan obat
- l Perubahan/penambahan besar volume sediaan steril

5.9.2 Registrasi Variasi Minor, terdiri dari:

5.9.2.1 Perubahan terkait informasi produk dan/atau label, seperti:

- a Perubahan nama zat aktif
- b Perubahan desain kemasan terkait gambar
- c Perubahan informasi produk
- d Penggabungan atau pemisahan brosur/informasi produk
- e Perubahan nama pendaftar / industri farmasi/ pemberi lisensi / industri farmasi sebagai sumber impor obat
- f Perubahan alamat (redaksional) pendaftar/Industri farmasi/pemberi lisensi yang mencakup perubahan nama kota/kabupaten
- g Perubahan penggolongan obat
- h Perubahan nama dagang obat
- i Perubahan/Penambahan besar kemasan
- j Perubahan, penambahan atau penghilangan kemasan sekunder
- k Penambahan informasi produk dalam Bahasa Inggris/Indonesia

5.9.2.2 Perubahan terkait mutu zat aktif, seperti:

- a Perubahan minor pada proses pembuatan zat aktif
- b Pelebaran batas spesifikasi *in process* zat aktif
- c Perubahan metode analisis zat aktif (non-kompendial)
- d Perubahan spesifikasi IPC dalam proses pembuatan zat aktif
- e Peningkatan ukuran bets zat aktif/ *intermediate* lebih dari sepuluh kali
- f Pengurangan atau penghilangan *overage*

5.9.2.3 Perubahan terkait mutu obat, seperti:

- a Perubahan industri penanggung jawab pelulusan bets (tidak termasuk pengujian obat)
- b Perubahan industri penanggung jawab pelulusan bets (termasuk pengujian obat)
- c Perubahan atau penambahan tempat pengujian obat
- d Peningkatan dan/atau penurunan ukuran bets obat hingga 10 kali, untuk bentuk sediaan tablet biasa dan cairan oral

INSTRUKSI KERJA		Nomor: LB-IK166 Rev.00	 indofarma Member of Biofarma Group
Tata Laksana Registrasi Variasi untuk Produk Obat yang Mengalami Perubahan			
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: 	

- e Perubahan atau penambahan produsen eksipien
- f Perubahan atau penambahan produsen pelarut untuk sediaan kombinasi (Pelarut belum memiliki izin edar di Indonesia)
- g Perubahan satu komponen eksipien dengan eksipien lain dengan karakteristik fungsional yang sama
- h Perubahan eksipien untuk obat yang termasuk indeks terapi sempit atau *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) Kelas 4 yang tidak memerlukan uji BE
- i Perubahan pada prosedur analisis eksipien, termasuk penggantian metode pengujian
- j Perubahan produsen cangkang kapsul
- k Perubahan ukuran cangkang kapsul
- l Bentuk atau dimensi tablet *gastroresistant*, tablet lepas lambat, dan *scored* tablet
- m Penambahan atau penghilangan garis bagi pada tablet
- n Bentuk atau dimensi tablet lepas cepat, kapsul, supositoria atau pesari
- o Penghilangan pelarut untuk produk obat
- p Perubahan metode analisis obat
- q Perubahan/penambahan sistem kemasan obat
- r Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan primer (untuk sediaan nonsteril)
- s Perubahan atau penambahan besar volume sediaan nonparenteral multi dosis
- t Penambahan tempat pengujian stabilitas
- u Perubahan kondisi penyimpanan obat, termasuk produk yang direkonstitusi
- v Perpanjangan batas kedaluwarsa obat : Kemasan belum dibuka
- w Perpanjangan batas kedaluwarsa obat : Setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi.

5.9.3 Registrasi Variasi Notifikasi, terdiri dari:

5.9.3.1 Perubahan terkait informasi produk dan/atau label, seperti:

- a Perubahan atau penambahan logo (termasuk logo perusahaan)
- b Penambahan/penambahan pencantuman logo halal pada kemasan
- c Penambahan klaim efek samping dan/atau kontraindikasi pada informasi produk
- d Pengurangan tempat produksi (termasuk zat aktif, produk antara atau obat, lokasi pengemasan, tempat pelulusan bets).
- e 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))

INSTRUKSI KERJA		Nomor: LB-IK166 Rev.00	 indofarma Member of Biofarma Group
Tata Laksana Registrasi Variasi untuk Produk Obat yang Mengalami Perubahan			
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: 	

- f Penghilangan bahasa asing dari label obat
- g Perubahan bentuk dan/atau dimensi kemasan sekunder
- h Perubahan desain kemasan
- i Perubahan alamat (redaksional) Pendaftar/Industri Farmasi/pemberi lisensi
- j Perubahan sistem penomoran bets
- k Perubahan Informasi produk dan/atau label berdasarkan keputusan pemerintah
- l Pencantuman nama distributor

5.9.3.2 Perubahan terkait mutu zat aktif, seperti:

- a Penambahan uji pada spesifikasi pelulusan zat aktif
- b Perubahan/penambahan produsen *starting material/reagent/ intermediate* yang digunakan dalam proses pembuatan zat aktif atau perubahan produsen zat aktif (termasuk tempat uji kontrol mutu)
- c Perubahan nama dan/atau alamat produsen zat aktif
- d Perubahan nama dan/atau alamat produsen eksipien
- e Penyempitan batas spesifikasi untuk bahan baku/produk antara
- f Perubahan pencantuman edisi Farmakope untuk zat aktif
- g Pengetatan batas spesifikasi zat aktif
- h Perubahan spesifikasi zat aktif untuk memenuhi persyaratan Farmakope terbaru
- i Perubahan spesifikasi zat aktif non-Farmakope untuk memenuhi persyaratan Farmakope
- j Penambahan parameter pengujian dan batas spesifikasi pada kontrol proses dalam proses pembuatan zat aktif
- k Perubahan minor pada prosedur analisis zat aktif
- l Perubahan metode analisis penetapan kadar zat aktif atau parameter lain zat aktif sesuai dengan monografi Farmakope
- m Perubahan kondisi penyimpanan zat aktif
- n Peningkatan/penurunan ukuran bets (termasuk rentang ukuran bets) zat aktif atau zat antara (*intermediates*) yang digunakan pada proses pembuatan zat aktif hingga sepuluh kali
- o Pengurangan batas kedaluwarsa zat aktif
- p Penghilangan uji *in-process* dalam produksi zat aktif yang tidak signifikan

5.9.3.3 Perubahan terkait mutu obat, seperti:

- a Perubahan minor pada pembuatan obat
- b Pengetatan batas spesifikasi pelulusan obat
- c Perubahan spesifikasi (pelulusan dan *shelf life*) obat untuk memenuhi persyaratan Farmakope.

INSTRUKSI KERJA		Nomor: LB-IK166 Rev.00	 indofarma Member of Biofarma Group
Tata Laksana Registrasi Variasi untuk Produk Obat yang Mengalami Perubahan			
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: 	

- d Penambahan parameter pengujian pada kontrol proses dalam proses pembuatan obat
- e Pengetatan batas spesifikasi *in-process* selama pembuatan obat
- f Penghilangan uji *in-process* yang tidak signifikan
- g Perubahan tempat pengujian IPC
- h Penambahan parameter pengujian obat
- i Perubahan prosedur analisis obat sesuai dengan monografi Farmakope
- j Perubahan atau penambahan produsen pelarut untuk sediaan kombinasi (pelarut sudah memiliki izin edar di Indonesia)
- k Pengetatan batas spesifikasi eksipien
- l Perubahan minor pada prosedur analisis eksipien
- m Perubahan prosedur analisis eksipien sesuai dengan monografi Farmakope atau yang relevan
- n Penambahan parameter uji pada spesifikasi eksipien
- o Perubahan spesifikasi eksipien untuk memenuhi persyaratan Farmakope
- p Perubahan sumber eksipien atau reagen yang beresiko *BSE/TSE*
- q Perubahan berat penyalut tablet atau berat cangkang kapsul pada bentuk sediaan *oral immediate release*
- r Peningkatan, penambahan, penghilangan atau penggantian zat warna dan/atau pengaroma
- s Pengurangan atau penghilangan satu atau lebih komponen dari zat warna dan/atau zat pengaroma
- t 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
- u Perubahan warna cangkang kapsul
- v Perubahan sintesis eksipien (non-Farmakope)
- w Perubahan spesifikasi Eksipien non-Farmakope untuk memenuhi persyaratan Farmakope
- x Penggantian atau penambahan tempat pengemasan sekunder obat
- y Pengetatan batas spesifikasi kemasan primer obat
- z Perubahan komposisi secara kualitatif dan/atau kuantitatif dari bahan kemasan primer obat (untuk semua bentuk sediaan)
- aa Penambahan atau penggantian alat takar yang bukan merupakan bagian dari kemasan primer (tidak termasuk *spacer device* untuk *metered dose inhaler*)
- bb Penghilangan parameter uji pada spesifikasi kemasan primer obat.
- cc Perubahan minor pada prosedur analisis kemasan primer obat
- dd Perubahan prosedur pengujian bahan kemasan primer obat, termasuk penggantian atau penambahan prosedur pengujian

INSTRUKSI KERJA		Nomor: LB-IK166 Rev.00	 indofarma Member of Biofarma Group
Tata Laksana Registrasi Variasi untuk Produk Obat yang Mengalami Perubahan			
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: 	

- ee Perubahan atau penambahan produsen komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai obat, tidak termasuk produsen *spacer devices* untuk *metered dose inhaler*
- ff Pengurangan produsen komponen kemasan atau alat kesehatan yang menyertai Obat, tidak termasuk produsen *spacer devices* untuk *metered dose inhaler*
- gg Penambahan parameter pengujian kemasan primer obat
- hh Perubahan bahan kemasan sekunder
- ii Perubahan klim penyimpanan Obat (redaksional)
- jj Pengurangan batas kadaluarsa obat: kemasan belum dibuka
- kk Pengurangan batas kadaluarsa obat: setelah kemasan dibuka atau setelah rekonstitusi

5.10 Melakukan Registrasi Variasi produk melalui system <https://new-aero.pom.go.id/>. Registrasi secara online dilakukan sesuai User Manual Aplikasi E-Registrasi Obat versi 2.0 yang bisa dilihat pada *link* berikut :

<https://new-aero.pom.go.id/img/UM-REG-OBPB.pdf?v=20200709134532>

Untuk registrasi variasi mayor yang memerlukan uji Klinik atau uji Bioekivalensi harus melalui tahap pra registrasi terlebih dahulu.

5.11 Menerima surat perintah bayar dan melakukan pembayaran.

5.12 Monitoring status registrasi produk di sistem New Aero dan melakukan *follow up* hingga Persetujuan Variasi diterbitkan.

5.13 Apabila diperlukan konsultasi terkait registrasi, maka konsultasi dilakukan dengan cara:

- 5.13.1 Online/daring melalui media telpon, email atau *whatsapp* ke Badan POM
- 5.13.2 Apabila konsultasi tidak dapat dilakukan secara online, maka konsultasi akan dilakukan secara tatap muka di Badan POM

5.14 Membuat MEMO pemberitahuan persetujuan dan desain kemasan (jika terdapat perubahan desain kemasan) atas registrasi variasi yang diajukan ke BPOM dan Mengajukan Usulan Perubahan (UP) kepada divisi pemastian mutu jika ada perubahan pada persetujuan BPOM yang belum terakomodir pada Usulan Perubahan.

6 Lampiran

-

7 Pustaka

- 7.1 Internal PT. Indofarma.
- 7.2 Tata laksana registrasi obat no.24 Tahun 2017
- 7.3 Peraturan Badan POM no 15 tahun 2023 tentang Perubahan keempat Per KBPOM

INSTRUKSI KERJA		Nomor: LB-IK166 Rev.00		 indofarma Member of Biofarma Group
Tata Laksana Registrasi Variasi untuk Produk Obat yang Mengalami Perubahan				
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: 		

8 **Catatan Perubahan**

Revisi	Berlaku	Perubahan
00	10 Apr 2026	Instruksi Kerja ini merupakan terbitan pertama pengganti Ketentuan Umum tata laksana registrasi variasi untuk produk yang mengalami perubahan No : XRG003

9 **Tinjauan Ulang**

Instruksi Kerja ini akan ditinjau ulang setiap 3 tahun atau kurang (jika perlu) oleh Kepala Divisi Manufacture dan disetujui oleh Kepala Departement QA

10 **Distribusi**

Departement R&D