



BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA

No.1600, 2018

BPOM. Pedoman CPOB. Pencabutan.

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

NOMOR 34 TAHUN 2018

TENTANG

PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang :
- a. bahwa Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik sebagaimana telah diatur dalam 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 sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2018 tentang Perubahan atas 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, perlu disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang pembuatan obat dan bahan obat;
 - b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik;

- Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
2. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010 tentang Industri Farmasi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 721) 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);
3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 26 Tahun 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1745);
4. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 12 Tahun 2018 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis di Lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 784);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK.

BAB I

KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Cara Pembuatan Obat yang Baik yang selanjutnya disingkat CPOB adalah cara pembuatan obat dan/atau bahan obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat dan/atau bahan obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan.

2. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk melakukan kegiatan pembuatan obat atau bahan obat.
3. Obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi untuk manusia.
4. Bahan Obat adalah bahan baik yang berkhasiat maupun tidak berkhasiat yang digunakan dalam pengolahan obat dengan standar dan mutu sebagai bahan baku farmasi.
5. Sertifikat CPOB adalah dokumen sah yang merupakan bukti bahwa industri farmasi atau sarana telah memenuhi persyaratan CPOB dalam membuat Obat dan/atau Bahan Obat.
6. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

BAB II CPOB

Pasal 2

- (1) Pedoman CPOB wajib menjadi acuan bagi industri farmasi dan sarana yang melakukan kegiatan pembuatan Obat dan Bahan Obat.
- (2) Pedoman CPOB meliputi:
 - a. sistem mutu industri farmasi;
 - b. personalia;
 - c. bangunan-fasilitas;
 - d. peralatan;
 - e. produksi;
 - f. cara penyimpanan dan pengiriman obat yang baik;
 - g. pengawasan mutu;
 - h. inspeksi diri;
 - i. keluhan dan penarikan produk;

- j. dokumentasi;
 - k. kegiatan alih daya;
 - l. kualifikasi dan validasi;
 - m. pembuatan produk steril;
 - n. pembuatan bahan dan produk biologi untuk penggunaan manusia;
 - o. pembuatan gas medisinal;
 - p. pembuatan inhalasi dosis terukur bertekanan;
 - q. pembuatan produk darah;
 - r. pembuatan obat uji klinik;
 - s. system komputerisasi;
 - t. cara pembuatan bahan baku aktif obat yang baik;
 - u. pembuatan radiofarmaka;
 - v. penggunaan radiasi pengion dalam pembuatan obat;
 - w. sampel pembanding dan sampel pertinggal;
 - x. pelulusan *real time* dan pelulusan parametris; dan
 - y. manajemen risiko mutu.
- (3) Pedoman CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (4) Industri farmasi dan sarana yang tidak mengikuti acuan Pedoman CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikenai sanksi administratif sebagai berikut:
- a. peringatan;
 - b. peringatan keras;
 - c. penghentian sementara kegiatan;
 - d. pembekuan Sertifikat CPOB;
 - e. pencabutan Sertifikat CPOB; dan/atau
 - f. rekomendasi pencabutan izin industri farmasi.
- (5) Tata cara pengenaan sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 3

Sarana sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) meliputi:

- a. lembaga yang melakukan proses pembuatan sediaan radiofarmaka dan telah mendapat pertimbangan dari lembaga yang berwenang di bidang pengawasan tenaga nuklir; dan/atau
- b. instalasi farmasi rumah sakit yang melakukan proses pembuatan obat untuk keperluan pelaksanaan pelayanan kesehatan di rumah sakit yang bersangkutan.

Pasal 4

- (1) Penerapan pedoman CPOB sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 dibuktikan dengan sertifikat CPOB.
- (2) Penerbitan Sertifikat CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB III

KETENTUAN PENUTUP

Pasal 5

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku, 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 2012 Nomor 122) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2018 tentang Perubahan Keputusan 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 2012 Nomor 985) dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 6

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

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

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 5 Desember 2018

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN
MAKANAN,

ttd

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 7 Desember 2018

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

ttd

WIDODO EKATJAHJANA

LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 34 TAHUN 2018
TENTANG
PENERAPAN PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG
BAIK

PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

PENDAHULUAN

Pedoman ini merupakan perubahan terhadap Pedoman CPOB sebagaimana telah diatur dengan 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 Tahun 2012 sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2018, yang mengacu pada *PIC/s GMP Guideline doc. PE 009-14, July 2018* serta *WHO TRS 981* Tahun 2012 (*Annex 2*); *WHO TRS 986* Tahun 2013 (*Annex 5*); *WHO TRS 992* Tahun 2014 (*Annex 3 dan Annex 5*); *WHO TRS 996 (Annex 5)* Tahun 2015; *WHO TRS 999* Tahun 2016 (*Annex 2*).

PRINSIP

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) bertujuan untuk menjamin obat dibuat secara konsisten, memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan sesuai dengan tujuan penggunaannya. CPOB mencakup seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu.

UMUM

1. Pada pembuatan obat, pengendalian menyeluruh adalah sangat esensial untuk menjamin bahwa konsumen menerima obat yang bermutu tinggi. Pembuatan secara sembarangan tidak dibenarkan bagi produk yang digunakan untuk menyelamatkan jiwa, atau memulihkan atau memelihara kesehatan.
2. Tidaklah cukup bila produk jadi hanya sekedar lulus dari serangkaian pengujian, tetapi yang lebih penting adalah bahwa mutu harus dibentuk ke dalam produk tersebut. Mutu obat tergantung pada bahan awal, bahan pengemas, proses produksi dan pengendalian mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personel yang terlibat.
3. CPOB merupakan pedoman yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai persyaratan dan tujuan

penggunannya; bila perlu dapat dilakukan penyesuaian pedoman dengan syarat bahwa standar mutu obat yang telah ditentukan tetap dicapai.

4. Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) hendaklah menggunakan Pedoman ini sebagai acuan dalam penilaian penerapan CPOB, dan semua peraturan lain yang berkaitan dengan CPOB hendaklah dibuat minimal sejalan dengan Pedoman ini.
5. Pedoman ini juga dimaksudkan untuk digunakan oleh industri farmasi sebagai dasar pengembangan aturan internal sesuai kebutuhan.
6. Pedoman ini berlaku terhadap pembuatan obat dan produk sejenis yang digunakan manusia.
7. Pada pedoman ini istilah “pembuatan” mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi dari obat serta pengawasan terkait.
8. Cara lain selain tercantum di dalam Pedoman ini dapat diterima sepanjang memenuhi prinsip Pedoman ini. Pedoman ini bukanlah bermaksud untuk membatasi pengembangan konsep baru atau teknologi baru yang telah divalidasi dan memberikan tingkat Pemastian Mutu sekurang-kurangnya ekuivalen dengan cara yang tercantum dalam Pedoman ini.
9. Pada pedoman ini istilah “hendaklah” menyatakan rekomendasi untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut pedoman lain yang relevan dengan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.
10. Pedoman ini memiliki beberapa aneks yang memberikan penjelasan lebih rinci untuk beberapa area atau aktifitas spesifik. Untuk beberapa proses pembuatan, aneks yang berbeda dapat diterapkan secara simultan (misal aneks untuk pembuatan produk steril dan radiofarmaka dan/atau bahan dan produk biologi untuk penggunaan manusia). Aneks 8 mengenai Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang baik yang

sebelumnya diterbitkan dalam buku yang terpisah, saat ini dijilid dalam satu buku yang sama.

RIWAYAT PERUBAHAN

Tahun	Judul	Alasan perubahan
1988	Pedoman CPOB Edisi 1	<ul style="list-style-type: none"> • Baru. • Mengacu pada ASEAN Guidelines
2001	Pedoman CPOB edisi 2	<ul style="list-style-type: none"> • Pembaharuan pada 10 bab dan 3 (tiga) addendum
2006	Pedoman CPOB Edisi 3	<ul style="list-style-type: none"> • Mengacu pada WHO TRS 902/2002 Aneks 6; 908/2003 Aneks 4; 929/2005 Aneks 2,3,4; 937/2006 Aneks 2,4; dan PIC/S GMP 2006 • Perubahan pada bab Sistem Manajemen Mutu • Penambahan Bab: Kualifikasi dan Validasi serta Pembuatan dan Analisis Obat berdasarkan kontrak. • Penambahan Aneks Pembuatan Produk Steril, Pembuatan Produk Darah, Sistem Komputerisasi, Pembuatan Produk Investigasi untuk Uji Klinis.
2012	Pedoman CPOB Edisi 4	<ul style="list-style-type: none"> • Mengacu pada PIC/S GMP PE 009-9, September 2009 serta WHO TRS 981/ 2012 Aneks 2; 986/ 2013 Aneks 5; 992/ 2014 Aneks 3 dan 5; 996/ 2015 Aneks 5 dan 999/ 2016 Aneks 2 • Revisi Bab Manajemen Mutu dan Produksi serta Aneks Pembuatan Produk Steril • Penambahan aneks CPBBAOB, Pembuatan Radiofarmaka, Penggunaan Radiasi Pengion dalam Pembuatan Obat, Sampel Perbandingan dan Sampel Pertinggal, Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik, Pelulusan Parametris, dan Manajemen Risiko Mutu.
2018	Pedoman CPOB Edisi 5	<ul style="list-style-type: none"> • Mengacu pada PIC/S GMP PE 009-14, July 2018 serta WHO TRS 981/ 2012 Aneks 2; 986/ 2013 Aneks 5; 992/ 2014 Aneks 3 dan 5; 996/ 2015 Aneks 5 dan 999/ 2016 Aneks 2 • Perubahan Bab Sistem Mutu Industri Farmasi, Personalia, Bangunan dan Fasilitas, Peralatan, Produksi, Pengawasan Mutu, Keluhan dan Penarikan Produk Dokumentasi, Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak, Kualifikasi dan Validasi • Peleburan Bab Sanitasi dan Higiene ke dalam Bab Personalia, dan Bab Bangunan-Fasilitas. • Perubahan Aneks Pembuatan Gas Medicinal, Pembuatan Obat Uji Klinik, Sistem Komputerisasi, dan Uji Pelulusan Real Time dan Pelulusan Parametris. • Aneks Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik menjadi Bab.

BAB 1**SISTEM MUTU INDUSTRI FARMASI****PRINSIP**

Pemegang Izin Industri Farmasi harus membuat obat sedemikian rupa agar sesuai tujuan penggunaan, memenuhi persyaratan Izin Edar atau Persetujuan Uji Klinik, jika diperlukan, dan tidak menimbulkan risiko yang membahayakan pasien pengguna disebabkan karena keamanan, mutu atau efektivitas yang tidak memadai. Industri farmasi harus menetapkan manajemen puncak yang mengarahkan dan mengendalikan perusahaan atau pabrik dengan kewenangan dan tanggung jawab memobilisasi sumber daya dalam perusahaan atau pabrik untuk mencapai kepatuhan terhadap regulasi.

Manajemen puncak bertanggung jawab untuk pencapaian sasaran mutu, yang memerlukan partisipasi dan komitmen dari personel pada semua tingkat di berbagai departemen dalam perusahaan, juga pemasok dan distributor. Untuk mencapai sasaran mutu yang handal, diperlukan Sistem Mutu yang didesain secara komprehensif dan diterapkan secara benar serta mencakup Cara Pembuatan Obat yang Baik dan Manajemen Risiko Mutu. Pelaksanaan sistem ini hendaklah didokumentasi lengkap dan dimonitor dipantau efektivitasnya. Semua bagian Sistem Mutu hendaklah didukung ketersediaan personel yang kompeten, bangunan dan sarana serta peralatan yang cukup dan memadai. Tambahan tanggung jawab legal diberikan kepada pemegang Izin Industri Farmasi (IIF) dan kepada Pemastian Mutu.

Konsep dasar Manajemen Mutu, Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), dan Manajemen Risiko Mutu adalah saling terkait.

Konsep dasar yang diuraikan di sini menekankan kepentingan hubungan konsep tersebut dalam produksi dan pengawasan obat.

Unsur dasar manajemen mutu adalah:

- a) suatu infrastruktur atau sistem mutu Industri Farmasi yang tepat mencakup struktur organisasi, prosedur, proses dan sumber daya; dan

- b) tindakan sistematis yang diperlukan untuk mendapatkan kepastian dengan tingkat kepercayaan yang tinggi, sehingga produk (atau jasa pelayanan) yang dihasilkan akan selalu memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Keseluruhan tindakan tersebut disebut Pemastian Mutu.

Semua bagian Sistem Mutu Industri Farmasi hendaklah didukung dengan ketersediaan personel yang kompeten, bangunan dan sarana serta peralatan yang cukup dan memadai. Kepala Bagian Pemastian Mutu memiliki tambahan tanggung jawab secara hukum.

SISTEM MUTU INDUSTRI FARMASI

- 1.1 Manajemen Mutu adalah suatu konsep luas yang mencakup semua aspek baik secara individual maupun secara kolektif, yang akan memengaruhi mutu produk. Manajemen Mutu adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat, dengan tujuan untuk memastikan bahwa obat memiliki mutu yang sesuai tujuan penggunaan. Oleh karena itu Manajemen Mutu mencakup juga Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)
- 1.2 CPOB diterapkan di semua tahap siklus hidup dari pembuatan obat untuk uji klinik, transfer teknologi, produksi komersial hingga produk tidak diproduksi lagi. Namun, Sistem Mutu Industri Farmasi dapat meluas ke tahap siklus hidup pengembangan produk seperti diuraikan dalam *ICH* Q10, yang memfasilitasi inovasi dan perbaikan berkesinambungan serta memperkuat hubungan antara kegiatan pengembangan produk dan kegiatan pembuatan produk.
- 1.3 Luas dan kompleksitas aktivitas perusahaan hendaklah dipertimbangkan saat mengembangkan suatu Sistem Mutu Industri Farmasi yang baru maupun ketika memodifikasi sistem yang sudah ada. Desain sistem hendaklah menggabungkan prinsip-prinsip manajemen risiko yang tepat termasuk penggunaan perangkat yang tepat. Sementara beberapa aspek suatu sistem dapat berlaku di seluruh unit perusahaan dan aspek lain hanya di satu pabrik yang spesifik, keefektifan suatu sistem biasanya ditunjukkan pada tingkat unit.
- 1.4 Suatu Sistem Mutu Industri Farmasi yang tepat bagi pembuatan obat hendaklah menjamin bahwa:

- a) realisasi produk diperoleh dengan mendesain, merencanakan, mengimplementasikan, memelihara dan memperbaiki sistem secara berkesinambungan sehingga secara konsisten menghasilkan produk dengan atribut mutu yang tepat;
- b) pengetahuan mengenai produk dan proses dikelola pada seluruh tahapan siklus hidup;
- c) desain dan pengembangan obat dilakukan dengan cara yang memerhatikan ketentuan CPOB;
- d) kegiatan produksi dan pengawasan diuraikan secara jelas dan mengacu pada ketentuan CPOB;
- e) tanggung jawab manajerial diuraikan secara jelas;
- f) pengaturan ditetapkan untuk pembuatan, pemasokan dan penggunaan bahan awal dan pengemas yang benar; seleksi dan pemantauan pemasok, dan untuk memverifikasi setiap pengiriman bahan berasal dari pemasok yang disetujui;
- g) proses tersedia untuk memastikan manajemen kegiatan alih daya (*outsourcing*);
- h) kondisi pengawasan ditetapkan dan dipelihara dengan mengembangkan dan menggunakan sistem pemantauan dan pengendalian yang efektif untuk kinerja proses dan mutu produk;
- i) hasil pemantauan produk dan proses diperhitungkan dalam pelulusan bets, dalam investigasi penyimpangan, dan untuk menghindari potensi penyimpangan di kemudian hari dengan memperhitungkan tindakan pencegahannya;
- j) semua pengawasan yang diperlukan terhadap produk antara dan pengawasan selama-proses serta validasi dilaksanakan;
- k) perbaikan berkelanjutan difasilitasi melalui penerapan peningkatan mutu yang sesuai dengan kondisi terkini terhadap pengetahuan tentang produk dan proses;
- l) pengaturan tersedia untuk evaluasi prospektif terhadap perubahan yang direncanakan dan persetujuan terhadap perubahan sebelum diimplementasikan dengan memerhatikan laporan dan, di mana diperlukan, persetujuan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan;
- m) setelah pelaksanaan perubahan, evaluasi dilakukan untuk mengonfirmasi pencapaian sasaran mutu dan bahwa tidak terjadi dampak merugikan terhadap mutu produk;
- n) analisis akar penyebab masalah yang tepat hendaklah diterapkan selama investigasi penyimpangan, dugaan kerusakan produk dan masalah lain.

Hal ini dapat ditentukan dengan menggunakan prinsip Manajemen Risiko Mutu. Dalam kasus di mana akar penyebab masalah sebenarnya tidak dapat ditetapkan, hendaklah dipertimbangkan mengidentifikasi beberapa akar penyebab masalah yang paling mungkin terjadi dan mengambil tindakan yang diperlukan.

Apabila faktor kesalahan manusia dicurigai atau diidentifikasi sebagai penyebab masalah, faktor ini hendaklah dijustifikasi dengan pengambilan tindakan yang memastikan bahwa proses, prosedur atau sistem yang berpotensi menimbulkan kesalahan atau masalah tidak diabaikan, jika terjadi.

Tindakan korektif dan tindakan pencegahan (TKTP) yang tepat hendaklah diidentifikasi dan dilaksanakan sebagai respons terhadap hasil investigasi. Efektivitas tindakan tersebut hendaklah dipantau dan dinilai, sesuai prinsip Manajemen Risiko Mutu;

- o) penilaian produk mencakup kajian dan evaluasi terhadap dokumen produksi yang relevan dan penilaian deviasi dari prosedur yang ditetapkan;
 - p) obat tidak boleh dijual atau didistribusikan sebelum Pemastian Mutu meluluskan tiap batch produksi yang dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam Izin Edar dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan dan pelulusan produk;
 - q) pengaturan yang memadai untuk memastikan bahwa, sedapat mungkin, produk disimpan, didistribusikan dan selanjutnya ditangani agar mutu tetap dipertahankan selama masa kedaluwarsa obat; dan
 - r) Tersedia proses inspeksi diri dan/atau audit mutu yang mengevaluasi efektivitas dan penerapan Sistem Mutu Industri Farmasi secara berkala.
- 1.5 Manajemen puncak memiliki tanggung jawab paling tinggi untuk memastikan Sistem Mutu Industri Farmasi yang efektif tersedia, mempunyai sumber daya yang memadai dan bahwa peran, tanggung jawab, dan wewenang ditetapkan, dikomunikasikan dan diimplementasikan di seluruh organisasi. Kepemimpinan dan partisipasi aktif manajemen puncak dalam Sistem Mutu Industri Farmasi sangat penting. Kepemimpinan ini hendaklah menjamin dukungan dan

komitmen personel di semua tingkat dan pabrik dalam organisasi terhadap Sistem Mutu Industri Farmasi.

- 1.6 Secara berkala hendaklah dilakukan pengkajian manajemen terkait pengoperasian Sistem Mutu Industri Farmasi dengan melibatkan manajemen puncak, untuk mengidentifikasi peluang perbaikan produk, proses dan sistem secara berkelanjutan.
- 1.7 Sistem Mutu Industri Farmasi hendaklah ditetapkan dan didokumentasi. Manual Mutu atau dokumentasi setara hendaklah ditetapkan dan mengandung deskripsi sistem manajemen mutu termasuk tanggung jawab manajemen.

CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK (CPOB)

- 1.8 CPOB adalah bagian dari Manajemen Mutu yang memastikan obat dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaan dan persyaratan Izin Edar, Persetujuan Uji Klinik atau spesifikasi produk. CPOB mencakup Produksi dan Pengawasan Mutu. Prinsip dasar CPOB adalah:
 - a) semua proses pembuatan obat ditetapkan secara jelas, dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti mampu menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang ditetapkan secara konsisten;
 - b) tahap kritis dalam proses pembuatan, dan perubahan signifikan dalam proses divalidasi;
 - c) tersedia semua fasilitas CPOB yang diperlukan mencakup:
 - personel terqualifikasi dan terlatih;
 - bangunan-fasilitas dengan luas yang memadai;
 - peralatan dan sarana penunjang yang sesuai;
 - bahan, wadah dan label yang benar;
 - prosedur dan instruksi yang disetujui sesuai Sistem Mutu Industri Farmasi; dan
 - tempat penyimpanan dan transportasi memadai.
 - d) prosedur dan instruksi ditulis dalam bentuk instruksi dengan bahasa jelas, tidak bermakna ganda, dapat diterapkan secara spesifik pada fasilitas yang tersedia;

- e) prosedur dan instruksi dilaksanakan dengan benar dan operator diberi pelatihan untuk menerapkannya;
- f) pencatatan dilakukan selama pembuatan baik secara manual dan/atau dengan alat pencatat yang menunjukkan bahwa semua langkah pembuatan dalam prosedur dan instruksi yang ditetapkan benar-benar dilaksanakan dan bahwa jumlah serta mutu produk sesuai yang diharapkan;
- g) setiap penyimpangan signifikan dicatat dengan lengkap, diinvestigasi dengan tujuan untuk menentukan akar masalah dan pelaksanaan tindakan korektif dan tindakan pencegahan yang tepat;
- h) catatan pembuatan termasuk distribusi obat yang memungkinkan ketertelusuran riwayat bets, disimpan dalam bentuk yang komprehensif dan mudah diakses;
- i) Cara Distribusi Obat yang Baik memperkecil risiko yang berdampak pada mutu obat;
- j) sistem penarikan bets obat dari peredaran tersedia; dan
- k) keluhan terhadap produk yang beredar dikaji, penyebab cacat mutu diinvestigasi serta tindakan tepat diambil terkait cacat produk dan pencegahan keberulangan keluhan.

PENGAWASAN MUTU

1.9 Pengawasan Mutu adalah bagian dari CPOB yang mencakup pengambilan sampel, spesifikasi dan pengujian, serta mencakup organisasi, dokumentasi dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa pengujian yang diperlukan dan relevan telah dilakukan. Bahan tidak boleh diluluskan untuk digunakan dan produk tidak boleh diluluskan untuk dijual atau didistribusi sampai mutunya dinilai memuaskan.

Prinsip dasar Pengawasan Mutu adalah:

- a) fasilitas memadai, personel terlatih dan tersedia prosedur yang disetujui untuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, dan bila perlu untuk pemantauan kondisi lingkungan sesuai tujuan CPOB;

- b) pengambilan sampel bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi dilakukan oleh personel yang ditetapkan dan menggunakan metode yang disetujui;
- c) metode pengujian telah tervalidasi;
- d) pencatatan dilakukan secara manual dan/atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian benar-benar telah dilaksanakan. Tiap penyimpangan dicatat lengkap dan diinvestigasi;
- e) produk jadi berisi zat aktif dengan komposisi secara kualitatif dan kuantitatif sesuai dengan yang tercantum dalam Izin Edar atau Persetujuan Uji Klinik, memiliki derajat kemurnian yang dipersyaratkan serta dikemas dalam wadah yang sesuai dan pelabelan yang benar;
- f) dibuat catatan hasil pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi yang secara formal dinilai terhadap spesifikasi; dan
- g) sampel pertinggal bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup sesuai Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal, untuk pengujian ulang di kemudian hari bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir.

PENGKAJIAN MUTU PRODUK

- 1.10 Pengkajian mutu produk secara berkala hendaklah dilakukan terhadap semua obat terdaftar, termasuk produk ekspor, dengan tujuan untuk membuktikan konsistensi proses, kesesuaian dengan spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi, untuk melihat tren dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan untuk produk dan proses. Pengkajian mutu produk secara berkala biasanya dilakukan tiap tahun dan didokumentasikan, dengan mempertimbangkan hasil kajian ulang sebelumnya dan hendaklah meliputi paling sedikit:
- a) kajian terhadap bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan untuk produk, terutama yang dipasok dari sumber baru; khususnya pengkajian ketertelusuran rantai pasokan bahan aktif obat;
 - b) kajian terhadap pengawasan selama-proses kritis dan hasil pengujian produk jadi;
 - c) kajian terhadap semua bets yang tidak memenuhi spesifikasi yang ditetapkan dan investigasi yang dilakukan;

- d) kajian terhadap semua penyimpangan atau ketidaksesuaian mutu yang signifikan, investigasi terkait yang dilakukan dan efektivitas hasil tindakan korektif dan pencegahan;
- e) kajian terhadap semua perubahan yang dilakukan terhadap proses atau metode analisis;
- f) kajian terhadap variasi Izin Edar yang diajukan, disetujui atau ditolak termasuk dokumen registrasi untuk produk ekspor;
- g) kajian terhadap hasil program pemantauan stabilitas dan segala tren yang tidak diinginkan;
- h) kajian terhadap semua produk kembalian, keluhan dan penarikan obat terkait mutu produk, termasuk investigasi yang telah dilakukan;
- i) kajian kelayakan tindakan korektif sebelumnya terhadap proses produk atau peralatan;
- j) kajian terhadap komitmen pasca pemasaran dilakukan pada obat yang baru mendapatkan persetujuan pendaftaran dan variasi persetujuan pendaftaran;
- k) status kualifikasi peralatan dan sarana penunjang kritis yang relevan misal sistem tata udara (HVAC), sistem pengolahan air, gas bertekanan, dan lain-lain; dan
- l) kajian terhadap ketentuan teknis kontrak pembuatan obat sebagaimana diuraikan dalam Kontrak di Bab 11 Kegiatan Alih Daya untuk memastikan tetap mutakhir.

1.11 Industri farmasi dan Pemegang Izin Edar apabila berbeda, hendaklah mengevaluasi hasil pengkajian dan penilaian apakah tindakan korektif dan pencegahan atau validasi ulang yang telah dilakukan sesuai dengan yang ditetapkan Sistem Mutu Industri Farmasi. Hendaklah disiapkan prosedur manajemen untuk pengelolaan secara berkesinambungan dan pengkajian atas tindakan ini. Efektivitas dari prosedur ini diverifikasi saat pelaksanaan inspeksi diri. Pengkajian mutu dapat dikelompokkan menurut jenis produk, misal sediaan padat, sediaan cair, produk steril, d.l.l. yang dijustifikasi secara ilmiah.

MANAJEMEN RISIKO MUTU

1.12 Manajemen risiko mutu adalah suatu proses sistematis untuk melakukan penilaian, pengendalian, komunikasi dan pengkajian risiko

terhadap mutu obat. Proses ini dapat diaplikasikan baik secara proaktif maupun retrospektif.

1.13 Prinsip Manajemen Risiko Mutu adalah:

- a) evaluasi risiko terhadap mutu dilakukan berdasarkan pengetahuan secara ilmiah, pengalaman dengan proses yang sudah disetujui dan pada akhirnya dikaitkan pada perlindungan pasien; dan
- b) tingkat upaya pengambilan tindakan, formalitas dan dokumentasi dari proses manajemen risiko mutu sepadan dengan tingkat risiko.

Contoh proses dan aplikasi dari Manajemen Risiko Mutu dapat dilihat di Aneks 13 Manajemen Risiko Mutu, atau *ICH Q9*.

BAB 2

PERSONALIA

PRINSIP

Pembuatan obat yang benar mengandalkan sumber daya manusia. Oleh sebab itu industri farmasi harus bertanggung jawab untuk menyediakan personel yang terqualifikasi dalam jumlah yang memadai untuk melaksanakan semua tugas. Tanggung jawab individual secara jelas dipahami oleh masing-masing dan didokumentasikan. Seluruh personel hendaklah memahami prinsip CPOB yang menyangkut tugasnya serta memperoleh pelatihan awal dan berkesinambungan, termasuk instruksi hygiene yang berkaitan dengan pekerjaannya.

UMUM

- 2.1 Industri farmasi hendaklah memiliki personel dalam jumlah yang memadai yang terqualifikasi dan berpengalaman praktis. Manajemen puncak hendaklah menetapkan dan menyediakan sumber daya yang memadai dan tepat (manusia, finansial, bahan, fasilitas dan peralatan) untuk menerapkan dan mengawasi Sistem Mutu Industri Farmasi dan meningkatkan efektivitas secara terus-menerus. Tiap personel tidak boleh dibebani tanggung jawab yang berlebihan sehingga menimbulkan risiko terhadap kualitas.
- 2.2 Industri farmasi harus memiliki struktur organisasi di mana hubungan antara Kepala Produksi, Kepala Pengawasan Mutu dan Kepala Pemastian Mutu sebagaimana dimaksud pada butir 2.5 ditunjukkan dengan jelas di tingkat manajerial.
- 2.3 Tugas spesifik dan kewenangan dari personel pada posisi penanggung jawab hendaklah dicantumkan dalam uraian tugas tertulis. Tugas mereka boleh didelegasikan kepada wakil yang ditunjuk namun memiliki tingkat kualifikasi yang memadai. Hendaklah aspek penerapan CPOB tidak ada gap ataupun tumpang tindih tanggung jawab yang tercantum pada uraian tugas.

Personel Kunci harus memenuhi persyaratan kualifikasi yang ditetapkan dalam regulasi nasional, dan hendaklah selalu hadir untuk melaksanakan tanggung jawabnya sesuai dengan Izin Industri Farmasi.

- 2.4 Manajemen puncak memiliki tanggung jawab tertinggi untuk memastikan efektivitas penerapan Sistem Mutu Industri Farmasi untuk mencapai sasaran mutu, dan, peran, tanggung jawab, dan wewenang tersebut ditetapkan, dikomunikasikan serta diterapkan di seluruh organisasi. Manajemen puncak hendaklah menetapkan kebijakan mutu yang menguraikan keseluruhan maksud dan tujuan perusahaan terkait mutu dan hendaklah memastikan kesesuaian dan efektivitas Sistem Mutu Industri Farmasi dan pemenuhan CPOB melalui keikutsertaan dalam tinjauan manajemen.

PERSONEL KUNCI

- 2.5 Manajemen puncak hendaklah menunjuk Personel Kunci termasuk Kepala Produksi, Kepala Pengawasan Mutu, dan Kepala Pemastian Mutu. Posisi kunci tersebut dijabat oleh Apoteker purnawaktu. Kepala Produksi, Kepala Pengawasan Mutu dan Kepala Pemastian Mutu harus independen satu terhadap yang lain. Hendaklah personel tersebut tidak mempunyai kepentingan lain yang dapat menimbulkan konflik kepentingan pribadi atau finansial. Beberapa fungsi yang disebut dalam Butir-butir 2.6, 2.7, 2.8 dan 2.9 bila perlu dapat didelegasikan. Jika fungsi semacam itu ada beberapa tanggung jawab yang dijelaskan dalam Butir-butir 2.6, 2.7, 2.8 dan 2.9 dibagi dengan Kepala Pengawasan Mutu dan Kepala Produksi; dan manajemen puncak hendaklah memerhatikan peran, tanggung jawab, dan kewenangan yang ditetapkan.
- 2.6 Tugas Kepala Pemastian Mutu dijelaskan dalam persyaratan nasional sebagai berikut:
 - a) memastikan penerapan (dan, bila diperlukan, membentuk) sistem mutu;
 - b) ikut serta dalam atau memprakarsai pembentukan manual mutu perusahaan;
 - c) memprakarsai dan mengawasi audit internal atau inspeksi diri berkala;
 - d) melakukan pengawasan terhadap fungsi bagian Pengawasan Mutu;
 - e) memprakarsai dan berpartisipasi dalam pelaksanaan audit eksternal (audit terhadap pemasok);

- f) memprakarsai dan berpartisipasi dalam program validasi;
- g) memastikan pemenuhan persyaratan teknik dan/atau peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) yang berkaitan dengan mutu produk jadi;
- h) mengevaluasi/mengkaji catatan bets;
- i) meluluskan atau menolak produk jadi untuk penjualan dengan mempertimbangkan semua faktor terkait;
- j) memastikan bahwa setiap bets produk jadi telah diproduksi dan diperiksa sesuai dengan peraturan yang berlaku di negara tersebut dan sesuai dengan persyaratan Izin Edar; dan
- k) tanggung jawab Kepala Pemastian Mutu dapat didelegasikan, tetapi hanya kepada personel yang berwenang.

2.7 Kepala Produksi memiliki tanggung jawab sebagai berikut:

- a) memastikan bahwa obat diproduksi dan disimpan sesuai prosedur agar memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan;
- b) memberikan persetujuan terhadap prosedur yang terkait dengan kegiatan produksi dan memastikan bahwa prosedur diterapkan secara ketat;
- c) memastikan bahwa catatan produksi telah dievaluasi dan ditandatangani oleh personel yang berwenang;
- d) memastikan pelaksanaan kualifikasi dan pemeliharaan bangunan-fasilitas serta peralatan di bagian produksi;
- e) memastikan bahwa validasi yang tepat telah dilaksanakan; dan
- f) memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personel di departemennya dilaksanakan dan diterapkan sesuai kebutuhan.

2.8 Kepala Pengawasan Mutu memiliki tanggung jawab sebagai berikut

- a) memberi persetujuan terhadap spesifikasi, instruksi pengambilan sampel, metode pengujian dan prosedur pengawasan mutu lain;
- b) memastikan bahwa seluruh pengujian yang diperlukan telah dilaksanakan;
- c) memberi persetujuan dan memantau semua analisis berdasarkan kontrak;
- d) memastikan pelaksanaan kualifikasi dan pemeliharaan bangunan-fasilitas serta peralatan di bagian produksi pengawasan mutu;

- e) memastikan bahwa validasi yang tepat telah dilaksanakan;
- f) memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personel di departemennya dilaksanakan dan diterapkan sesuai kebutuhan; dan
- g) menyetujui atau menolak bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi sesuai hasil evaluasi.

Tugas lain Pengawasan Mutu dirangkum dalam Bab 7 Pengawasan Mutu.

2.9 Kepala Produksi, Pengawasan Mutu dan Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) memiliki tanggung jawab bersama atau menerapkan bersama, semua aspek yang berkaitan dengan mutu termasuk khususnya desain, pelaksanaan, pemantauan dan pemeliharaan Sistem Mutu Industri Farmasi yang efektif. Hal ini termasuk, sesuai dengan peraturan Badan POM:

- a) otorisasi prosedur tertulis dan dokumen lain termasuk amandemen;
- b) pemantauan dan pengendalian lingkungan pembuatan;
- c) higiene pabrik;
- d) validasi proses;
- e) pelatihan;
- f) persetujuan dan pemantauan pemasok bahan;
- g) persetujuan dan pemantauan terhadap industri farmasi pembuat obat kontrak dan penyedia kegiatan alih daya terkait CPOB lain;
- h) penetapan dan pemantauan kondisi penyimpanan bahan dan produk;
- i) penyimpanan catatan;
- j) pemantauan terhadap kepatuhan persyaratan CPOB;
- k) inspeksi, investigasi dan pengambilan sampel untuk pemantauan faktor yang mungkin berpengaruh terhadap mutu produk;
- l) ikut serta dalam pelaksanaan tinjauan manajemen terhadap kinerja proses, mutu produk dan Sistem Mutu Industri Farmasi dan mendorong perbaikan berkelanjutan; dan
- m) memastikan komunikasi yang tepat waktu dan efektif dan proses eskalasi berjalan untuk mengangkat permasalahan mutu ke tingkat manajemen yang tepat.

PELATIHAN

- 2.10 Industri farmasi hendaklah mengadakan pelatihan bagi seluruh personel yang karena tugasnya berada di area produksi dan gudang penyimpanan atau laboratorium (termasuk personel teknik, pemeliharaan dan pembersihan), dan bagi personel lain yang kegiatannya berdampak pada mutu produk.
- 2.11 Di samping pelatihan dasar dalam teori dan praktik Sistem Mutu Industri Farmasi dan CPOB, personel baru hendaklah memperoleh pelatihan sesuai dengan tugas yang diberikan kepadanya. Pelatihan berkesinambungan hendaklah juga diberikan, dan efektivitas penerapannya hendaklah dinilai secara berkala. Hendaklah tersedia program pelatihan yang disetujui oleh Kepala Produksi, Kepala Pengawasan Mutu atau Kepala Pemastian Mutu. Catatan pelatihan hendaklah disimpan.
- 2.12 Pelatihan spesifik hendaklah diberikan kepada personel yang bekerja di area di mana kontaminasi menimbulkan bahaya, misalnya area bersih atau area penanganan bahan berpotensi tinggi, toksik, bersifat infeksius atau menimbulkan sensitisasi.
- 2.13 Pengunjung atau personel yang tidak mendapat pelatihan sebaiknya tidak dibawa masuk ke area produksi dan laboratorium pengawasan mutu. Bila tidak dapat dihindarkan, hendaklah mereka diberi penjelasan lebih dahulu, terutama mengenai higiene perorangan dan pakaian pelindung yang dipersyaratkan serta diawasi dengan ketat.
- 2.14 Sistem Mutu Industri Farmasi dan semua tindakan yang tepat untuk meningkatkan pemahaman dan penerapannya hendaklah dibahas secara mendalam selama pelatihan.
- 2.15 Pelatihan hendaklah diberikan oleh orang yang terqualifikasi.

HIGIENE PERORANGAN

- 2.16 Program higiene yang rinci hendaklah disiapkan dan disesuaikan dengan berbagai kebutuhan di pabrik. Program tersebut hendaklah mencakup prosedur yang berkaitan dengan praktik kesehatan dan higiene serta pakaian personel. Prosedur hendaklah dipahami dan dipatuhi secara ketat oleh setiap personel yang bertugas di area produksi dan pengawasan. Pelaksanaan program higiene hendaklah didorong oleh manajemen dan dibahas secara luas selama sesi pelatihan
- 2.17 Semua personel hendaklah menjalani pemeriksaan kesehatan pada saat proses perekrutan. Merupakan kewajiban industri farmasi agar tersedia instruksi yang memastikan bahwa kesehatan personel yang dapat memengaruhi mutu produk harus diketahui perusahaan. Setelah pemeriksaan kesehatan awal, hendaklah dilakukan pemeriksaan kesehatan kerja dan kesehatan personel bila diperlukan.
- 2.18 Hendaklah diambil tindakan untuk memastikan bahwa tidak ada orang yang berpenyakit menular atau memiliki lesi terbuka pada tubuh terlibat dalam pembuatan obat.
- 2.19 Setiap orang yang memasuki area pembuatan hendaklah mengenakan pakaian pelindung sesuai dengan kegiatan yang akan dilakukan.
- 2.20 Makan, minum, mengunyah atau merokok, atau menyimpan makanan, minuman, bahan merokok atau obat-obatan pribadi di area produksi dan area gudang hendaklah dilarang. Secara umum, hendaklah dilarang melakukan kegiatan yang tidak higienis di dalam area pembuatan atau di area lain yang dapat memengaruhi mutu produk.
- 2.21 Hendaklah dihindarkan persentuhan langsung antara tangan operator dengan produk yang terbuka dan juga dengan bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.
- 2.22 Personel hendaklah diinstruksikan supaya menggunakan sarana cuci tangan.

- 2.23 Persyaratan khusus untuk pembuatan produk tertentu, misal sediaan steril, tercakup dalam Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

KONSULTAN

- 2.24 Konsultan hendaklah memiliki pendidikan, pelatihan, dan pengalaman yang memadai, atau kombinasinya, untuk memberi saran atas subjek yang mereka kuasai.

Data yang mencakup nama, alamat, kualifikasi, dan jenis layanan yang diberikan oleh konsultan hendaklah dipelihara.

BAB 3**BANGUNAN-FASILITAS****PRINSIP**

Bangunan-fasilitas untuk pembuatan obat harus memiliki desain, konstruksi dan letak yang memadai, serta dirawat kondisinya untuk kemudahan pelaksanaan operasi yang benar. Tata letak dan desain ruangan harus dibuat sedemikian rupa untuk memperkecil risiko terjadi ketidakjelasan, kontaminasi silang dan kesalahan lain, serta memudahkan pembersihan, sanitasi dan perawatan yang efektif untuk menghindarkan kontaminasi silang, penumpukan debu atau kotoran, dan dampak lain yang dapat menurunkan mutu obat.

UMUM

- 3.1 Letak bangunan hendaklah sedemikian rupa untuk menghindarkan kontaminasi dari lingkungan sekitar, seperti kontaminasi dari udara, tanah dan air serta dari kegiatan industri lain yang berdekatan. Apabila letak bangunan tidak sesuai, hendaklah diambil tindakan pencegahan yang efektif terhadap kontaminasi tersebut.
- 3.2 Bangunan-fasilitas hendaklah didesain, dikonstruksi, dilengkapi dan dipelihara sedemikian agar memperoleh perlindungan maksimal terhadap pengaruh cuaca, banjir, rembesan dari tanah serta masuk dan bersarang serangga, burung, binatang pengerat, kutu atau hewan lain. Hendaklah tersedia prosedur untuk pengendalian binatang pengerat dan hama.
- 3.3 Bangunan-fasilitas hendaklah dipelihara dengan cermat, dibersihkan dan, bila perlu, didisinfeksi sesuai prosedur tertulis rinci. Catatan pembersihan dan disinfeksi hendaklah dikelola.
- 3.4 Seluruh bangunan-fasilitas termasuk area produksi, laboratorium, area penyimpanan, koridor dan lingkungan sekeliling bangunan hendaklah dipelihara dalam kondisi bersih dan rapi. Kondisi bangunan hendaklah ditinjau secara teratur dan diperbaiki di mana perlu. Perbaikan serta pemeliharaan bangunan-fasilitas hendaklah dilakukan hati-hati agar kegiatan tersebut tidak merugikan mutu obat.

- 3.5 Pasokan listrik, pencahayaan, suhu, kelembaban dan ventilasi hendaklah tepat agar tidak mengakibatkan dampak merugikan baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap obat selama proses pembuatan dan penyimpanan, atau terhadap keakuratan fungsi dari peralatan.
- 3.6 Desain dan tata letak ruang hendaklah memastikan:
- a. kompatibilitas dengan kegiatan pengolahan lain yang mungkin dilakukan di dalam fasilitas yang sama atau fasilitas yang berdampingan; dan
 - b. pencegahan area produksi dimanfaatkan sebagai jalur lalu lintas umum bagi personel dan bahan atau produk, atau sebagai tempat penyimpanan bahan atau produk selain yang sedang diproses.
- 3.7 Tindakan pencegahan hendaklah diambil untuk mencegah personel yang tidak berkepentingan masuk. Area produksi, area penyimpanan dan area pengawasan mutu tidak boleh digunakan sebagai jalur lalu lintas bagi personel yang tidak bekerja di area tersebut.
- 3.8 Kegiatan di bawah ini hendaklah dilakukan di area yang ditentukan:
- penerimaan bahan;
 - karantina barang masuk;
 - penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas;
 - penimbangan dan penyerahan bahan atau produk;
 - pengolahan;
 - pencucian peralatan;
 - penyimpanan peralatan;
 - penyimpanan produk ruahan;
 - pengemasan;
 - karantina produk jadi sebelum memperoleh pelulusan akhir;
 - pengiriman produk; dan
 - laboratorium pengawasan mutu.

AREA PENIMBANGAN

- 3.9 Penimbangan bahan awal dan perkiraan hasil nyata produk dengan cara penimbangan hendaklah dilakukan di area penimbangan terpisah yang didesain khusus untuk kegiatan tersebut. Area ini dapat menjadi bagian dari area penyimpanan atau area produksi.

AREA PRODUKSI

- 3.10 Kontaminasi silang hendaklah dicegah untuk semua produk melalui desain dan pengoperasian fasilitas pembuatan yang tepat. Tindakan pencegahan kontaminasi silang hendaklah sepadan dengan risikonya. Prinsip Manajemen Risiko Mutu hendaklah digunakan untuk menilai dan mengendalikan risiko.

Tergantung dari tingkat risiko, mungkin diperlukan bangunan-fasilitas dan peralatan yang terdedikasi untuk kegiatan pengolahan dan/atau pengemasan guna mengendalikan risiko dari beberapa obat.

Fasilitas tersendiri dipersyaratkan untuk pembuatan obat yang berisiko karena:

- a) risiko tidak dapat dikendalikan secara memadai melalui pengoperasian dan/atau tindakan teknis;
- b) data ilmiah dari evaluasi toksikologi tidak mendukung risiko yang dapat dikendalikan;
- c) batas residu relevan berdasarkan hasil evaluasi toksikologi, tidak dapat ditentukan secara memuaskan dengan metode analisis tervalidasi.

termasuk produk yang dapat menimbulkan alergi dari bahan yang menimbulkan sensitisasi tinggi (misal betalaktam), preparat biologis (misal dari organisme hidup), dan produk lain seperti hormon tertentu (misal hormon seks), sitotoksika tertentu, produk mengandung bahan aktif tertentu berpotensi tinggi serta pembuatan produknonobat.

Panduan lebih lanjut dapat dilihat di Bab 5 Produksi, Aneks 2 Pembuatan Bahan dan Produk Biologi untuk Penggunaan Manusia, Aneks 3 Pembuatan Gas Medisinal, dan Aneks 9 Pembuatan Radiofarmaka.

- 3.11 Tata letak ruang produksi sebaiknya dirancang sedemikian rupa untuk:
- a) memungkinkan kegiatan produksi dilakukan di area yang saling berhubungan mengikuti urutan tahap produksi dan menurut kelas kebersihan yang dipersyaratkan;
 - b) mencegah kesesakan dan ketidakteraturan; dan
 - c) memungkinkan komunikasi dan pengawasan yang efektif.
- 3.12 Luas area kerja dan area penyimpanan bahan atau produk yang sedang dalam proses hendaklah memadai untuk memungkinkan penempatan peralatan dan bahan secara logis, sehingga dapat memperkecil risiko terjadi ketidakjelasan antara obat atau komponen obat yang berbeda, mencegah kontaminasi silang dan memperkecil risiko terlewat atau salah melaksanakan langkah proses pengolahan atau pengawasan.
- 3.13 Permukaan dinding, lantai dan langit-langit bagian dalam ruangan di mana terdapat bahan baku dan bahan pengemas primer, produk antara atau produk ruahan yang terpapar ke lingkungan hendaklah halus, bebas retak dan sambungan terbuka, tidak melepaskan partikulat, serta memungkinkan pelaksanaan pembersihan (bila perlu disinfeksi) yang mudah dan efektif.
- 3.14 Konstruksi lantai di area pengolahan hendaklah dibuat dari bahan kedap rembesan, permukaan rata dan memungkinkan pembersihan yang cepat serta efisien apabila terjadi tumpahan bahan. Sudut antara dinding dan lantai di area pengolahan hendaklah berbentuk lengkungan.
- 3.15 Pipa, fitting lampu, titik ventilasi dan instalasi layanan lain hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa untuk menghindarkan pembentukan ceruk yang sulit dibersihkan. Untuk kepentingan pemeliharaan, sedapat mungkin hendaklah dapat diakses dari luar area produksi.
- 3.16 Pipa yang terpasang di dalam ruangan tidak boleh menempel pada dinding tetapi digantungkan dengan menggunakan siku-siku penyangga berjarak cukup dari dinding untuk memudahkan pembersihan menyeluruh.

- 3.17 Instalasi rangka atap, pipa dan saluran udara yang terpapar ke dalam ruangan hendaklah dihindarkan. Apabila tidak terhindarkan, maka prosedur dan jadwal pembersihan instalasi tersebut hendaklah dibuat dan diikuti.
- 3.18 Lubang udara masuk dan keluar serta pipa-pipa dan salurannya hendaklah dipasang sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi terhadap produk.
- 3.19 Saluran pembuangan air hendaklah cukup besar, didesain dan dilengkapi parit perangkap untuk mencegah alir balik. Sedapat mungkin saluran terbuka dicegah tetapi bila perlu hendaklah dangkal untuk memudahkan pembersihan dan disinfeksi.
- 3.20 Area produksi hendaklah diventilasi secara efektif dengan menggunakan fasilitas pengendali udara termasuk filter udara dengan tingkat efisiensi yang dapat mencegah kontaminasi dan kontaminasi silang, pengendali suhu dan, bila perlu, pengendali kelembaban udara sesuai kebutuhan produk yang diproses dan kegiatan yang dilakukan di dalam ruangan dan dampaknya terhadap lingkungan luar pabrik. Area produksi hendaklah dipantau secara teratur baik selama ada maupun tidak ada kegiatan produksi untuk memastikan pemenuhan terhadap spesifikasi desain.
- 3.21 Kelas kebersihan ruang/area untuk pembuatan obat didasarkan pada jumlah maksimum partikulat udara dan jumlah maksimum mikroba udara yang diperbolehkan untuk tiap kelas kebersihan. Kelas kebersihan tersebut hendaklah disesuaikan dengan tingkat risiko terhadap produk yang dibuat.

Kelas A, B, C dan D adalah kelas kebersihan ruang untuk pengolahan produk steril. Persyaratan pembuatan produk steril dirangkum pada Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Kelas E adalah kelas kebersihan ruang untuk pengolahan produk nonsteril, dimana persyaratan jumlah maksimum partikulat udara pada kondisi nonoperasional adalah 3.520.000 partikel/m³ untuk partikel ukuran $\geq 0,5 \mu\text{m}$ dan 29.000 untuk partikel ukuran $\geq 5 \mu\text{m}$. Jumlah maksimum mikroba udara ditetapkan oleh industri berdasar kajian risiko dari jenis sediaan yang ditangani misal cair, krim, padat.

- 3.22 Ruang lain yang tidak diklasifikasikan menurut Butir 3.21 di atas, hendaklah dilindungi.
- 3.23 Area di mana dilakukan kegiatan yang menimbulkan debu (misalnya pada saat pengambilan sampel, penimbangan bahan atau produk, pencampuran dan pengolahan bahan atau produk, pengemasan produk kering), memerlukan sarana penunjang khusus untuk mencegah kontaminasi silang dan untuk memudahkan pembersihan.
- 3.24 Fasilitas pengemasan obat hendaklah didesain secara khusus dan ditata sedemikian rupa untuk mencegah kecampurbauran atau kontaminasi silang.
- 3.25 Area produksi hendaklah mendapat pencahayaan yang memadai, terutama di mana pengawasan visual dilakukan pada saat proses berjalan.
- 3.26 Pengawasan selama-proses dapat dilakukan di dalam area produksi sepanjang kegiatan tersebut tidak menimbulkan risiko terhadap produksi.
- 3.27 Pintu area produksi yang berhubungan langsung ke lingkungan luar, seperti pintu bahaya kebakaran, hendaklah ditutup rapat. Pintu tersebut hendaklah diamankan sedemikian rupa sehingga hanya dapat digunakan dalam keadaan darurat sebagai pintu ke luar. Pintu di dalam area produksi yang berfungsi sebagai barrier terhadap kontaminasi silang hendaklah selalu ditutup apabila sedang tidak digunakan.

AREA PENYIMPANAN

- 3.28 Area penyimpanan hendaklah memiliki kapasitas yang memadai untuk menyimpan dengan rapi dan teratur berbagai macam bahan dan produk seperti bahan awal dan bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, produk dalam status karantina, produk yang telah diluluskan, produk yang ditolak, produk yang dikembalikan atau produk yang ditarik dari peredaran.

- 3.29 Area penyimpanan hendaklah didesain atau disesuaikan untuk menjamin kondisi penyimpanan yang baik; Secara khusus area tersebut hendaklah bersih, kering dan mendapat pencahayaan yang cukup serta suhunya dipertahankan dalam batas yang ditetapkan.
- 3.30 Apabila kondisi penyimpanan khusus (misal suhu, kelembaban) dibutuhkan, kondisi tersebut hendaklah disiapkan, dikendalikan, dipantau dan dicatat di mana diperlukan.
- 3.31 Area penerimaan dan pengiriman barang hendaklah dapat memberikan perlindungan bahan dan produk terhadap cuaca. Area penerimaan hendaklah didesain dan dilengkapi dengan peralatan yang sesuai untuk kebutuhan pembersihan wadah barang masuk, bila diperlukan, sebelum dipindahkan ke tempat penyimpanan.
- 3.32 Apabila status karantina dijamin dengan cara penyimpanan di area terpisah, maka area tersebut hendaklah diberi penandaan yang jelas dan akses ke area tersebut terbatas bagi personel yang berwenang. Sistem lain untuk menggantikan sistem karantina barang secara fisik hendaklah memberi pengamanan yang setara.
- 3.33 Hendaklah disediakan area terpisah dengan lingkungan yang terkendali untuk pengambilan sampel bahan awal. Apabila kegiatan tersebut dilakukan di area penyimpanan, maka pengambilan sampel hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi atau kontaminasi silang. Prosedur pembersihan yang memadai bagi ruang pengambilan sampel hendaklah tersedia.
- 3.34 Area terpisah dan terkunci hendaklah disediakan untuk penyimpanan bahan dan produk yang ditolak, atau yang ditarik kembali atau yang dikembalikan.
- 3.35 Bahan aktif berpotensi tinggi dan bahan radioaktif, narkotik, obat berbahaya lain, dan zat atau bahan yang mengandung risiko tinggi terhadap penyalahgunaan, kebakaran atau ledakan hendaklah disimpan di area yang terjamin keamanannya. Obat narkotik dan obat berbahaya lain hendaklah disimpan di tempat terkunci.

- 3.36 Bahan pengemas cetak merupakan bahan yang kritis karena menyatakan kebenaran obat menurut penandaannya. Perhatian khusus hendaklah diberikan dalam penyimpanan bahan ini agar terjamin keamanannya. Bahan label hendaklah disimpan di tempat terkunci.

AREA PENGAWASAN MUTU

- 3.37 Laboratorium pengawasan mutu hendaklah terpisah dari area produksi. Area pengujian biologi, mikrobiologi dan radioisotop hendaklah dipisahkan satu dengan yang lain.
- 3.38 Laboratorium pengawasan mutu hendaklah didesain sesuai dengan kegiatan yang dilakukan. Luas ruang hendaklah memadai untuk mencegah pencampurbauran dan kontaminasi silang. Hendaklah disediakan tempat penyimpanan dengan luas yang memadai untuk sampel, baku pembanding (bila perlu dengan kondisi suhu terkendali), pelarut, pereaksi dan catatan.
- 3.39 Suatu ruangan yang terpisah mungkin diperlukan untuk memberi perlindungan instrumen terhadap gangguan listrik, getaran, kelembaban yang berlebihan dan gangguan lain, atau bila perlu untuk mengisolasi instrumen.
- 3.40 Desain laboratorium hendaklah memerhatikan kesesuaian bahan konstruksi yang dipakai, ventilasi dan pencegahan terhadap asap. Pasokan udara ke laboratorium hendaklah dipisahkan dari pasokan ke area produksi. Hendaklah dipasang unit pengendali udara yang terpisah untuk masing-masing laboratorium biologi, mikrobiologi dan radioisotop.

SARANA PENDUKUNG

- 3.41 Ruang istirahat dan kantin hendaklah dipisahkan dari area produksi dan laboratorium pengawasan mutu.
- 3.42 Fasilitas untuk mengganti pakaian kerja, membersihkan diri dan toilet hendaklah disediakan dalam jumlah yang cukup dan mudah diakses. Toilet tidak boleh berhubungan langsung dengan area produksi atau area

penyimpanan. Ruang ganti pakaian untuk area produksi hendaklah berada di area produksi namun terpisah dari ruang produksi.

- 3.43 Sedapat mungkin letak bengkel perbaikan dan pemeliharaan peralatan terpisah dari area produksi. Apabila suku cadang, asesori mesin dan perkakas bengkel direa produksi, hendaklah disediakan ruangan atau lemari khusus untuk penyimpanan alat tersebut.
- 3.44 Sarana pemeliharaan hewan hendaklah diisolasi dengan baik terhadap area lain dan dilengkapi pintu masuk terpisah (akses hewan) serta fasilitas pengendali udara yang terpisah.

PEMBERSIHAN DAN SANITASI BANGUNAN-FASILITAS

- 3.45 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan obat hendaklah didesain dan dikonstruksi dengan tepat untuk memudahkan sanitasi yang baik.
- 3.46 Hendaklah disediakan fasilitas yang memadai untuk penyimpanan pakaian personel dan milik pribadinya di tempat yang tepat.
- 3.47 Penyiapan, penyimpanan dan konsumsi makanan dan minuman hendaklah dibatasi di area khusus, misalnya kantin. fasilitas ini hendaklah memenuhi standar saniter.
- 3.48 Sampah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Sampah hendaklah dikumpulkan di dalam wadah yang sesuai untuk dipindahkan ke tempat penampungan di luar bangunan dan dibuang secara teratur dan berkala dengan mengindahkan persyaratan saniter.
- 3.49 Rodentisida, insektisida, agens fumigasi dan bahan sanitasi tidak boleh mengkontaminasi peralatan, bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses atau produk jadi.
- 3.50 Hendaklah ada prosedur tertulis untuk pemakaian rodentisida, insektisida, fungisida, agens fumigasi, pembersih dan sanitasi yang tepat. Prosedur tertulis tersebut hendaklah disusun dan dipatuhi untuk mencegah kontaminasi terhadap peralatan, bahan awal, wadah obat,

tutup wadah, bahan pengemas dan label atau produk jadi. Rodentisida, insektisida dan fungisida tidak boleh digunakan kecuali yang sudah terdaftar dan digunakan sesuai peraturan terkait.

- 3.51 Hendaklah ada prosedur tertulis yang menunjukkan penanggung jawab untuk sanitasi serta menguraikan dengan cukup rinci mengenai jadwal, metode, peralatan dan bahan pembersih yang harus digunakan untuk pembersihan fasilitas dan bangunan. Prosedur tertulis terkait hendaklah dipatuhi.

- 3.52 Prosedur sanitasi hendaklah berlaku untuk pekerjaan yang dilaksanakan oleh kontraktor atau karyawan sementara maupun karyawan purnawaktu selama pekerjaan operasional biasa.

- 3.53 Persyaratan khusus untuk pembuatan produk steril dicakup dalam Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

BAB 4**PERALATAN****PRINSIP**

Peralatan untuk pembuatan obat hendaklah memiliki desain dan konstruksi yang tepat, ukuran yang memadai serta ditempatkan dan dikualifikasi dengan tepat, agar mutu obat terjamin sesuai desain serta seragam dari bets-ke-bets dan untuk memudahkan pembersihan serta pemeliharaan agar dapat mencegah kontaminasi silang, penumpukan debu atau kotoran dan, hal-hal yang umumnya berdampak buruk pada mutu produk.

DESAIN DAN KONSTRUKSI

- 4.1 Peralatan manufaktur hendaklah didesain, ditempatkan dan dikelola sesuai dengan tujuannya
- 4.2 Permukaan peralatan yang bersentuhan dengan bahan awal, produk antara atau produk jadi tidak boleh menimbulkan reaksi, adisi atau absorpsi yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian di luar batas yang ditentukan.
- 4.3 Bahan yang diperlukan untuk pengoperasian alat khusus, misalnya pelumas atau pendingin tidak boleh bersentuhan dengan bahan yang sedang diolah sehingga tidak memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian bahan awal, produk antara ataupun produk jadi.
- 4.4 Peralatan tidak boleh merusak produk akibat katup bocor, tetesan pelumas dan hal sejenis atau karena perbaikan, pemeliharaan, modifikasi dan adaptasi yang tidak tepat.
- 4.5 Peralatan manufaktur hendaklah didesain sedemikian rupa agar mudah dibersihkan. Peralatan tersebut hendaklah dibersihkan sesuai prosedur tertulis yang rinci serta disimpan dalam keadaan bersih dan kering.
- 4.6 Peralatan pencucian dan pembersihan hendaklah dipilih dan digunakan agar tidak menjadi sumber kontaminasi.

- 4.7 Peralatan produksi yang digunakan hendaklah tidak berakibat buruk pada produk. Bagian alat produksi yang bersentuhan dengan produk tidak boleh bersifat reaktif, aditif atau absorbtif yang dapat memengaruhi mutu dan berakibat buruk pada produk.
- 4.8 Semua peralatan khusus untuk pengolahan bahan mudah terbakar atau bahan kimia atau yang ditempatkan di area di mana digunakan bahan mudah terbakar, hendaklah dilengkapi dengan perlengkapan elektrik yang kedap eksplosi serta dibumikan dengan benar.
- 4.9 Hendaklah tersedia alat timbang dan alat ukur dengan rentang dan ketelitian yang tepat untuk proses produksi dan pengawasan.
- 4.10 Peralatan untuk mengukur, menimbang, mencatat dan mengendalikan hendaklah dikalibrasi dan diperiksa pada interval waktu tertentu dengan metode yang ditetapkan. Catatan yang memadai dari pengujian tersebut hendaklah disimpan.
- 4.11 Filter cairan yang digunakan untuk proses produksi tidak boleh melepaskan serat ke dalam produk. Filter yang mengandung asbes tidak boleh digunakan walaupun sesudahnya disaring kembali menggunakan filter khusus yang tidak melepaskan serat.
- 4.12 Pipa air suling, air deionisasi dan bila perlu pipa air lain untuk produksi hendaklah disanitasi sesuai prosedur tertulis. Prosedur tersebut hendaklah berisi rincian batas cemaran mikroba dan tindakan yang harus dilakukan.

PEMASANGAN DAN PENEMPATAN

- 4.13 Peralatan hendaklah dipasang sedemikian rupa untuk mencegah risiko kesalahan atau kontaminasi.
- 4.14 Peralatan satu sama lain hendaklah ditempatkan pada jarak yang cukup untuk menghindarkan kesesakan serta memastikan tidak terjadi kekeliruan dan kecampurbauran produk.

- 4.15 Semua sabuk (*belt*) dan puli (*pulley*) mekanis terbuka hendaklah dilengkapi dengan pengaman.
- 4.16 Air, uap dan udara bertekanan atau vakum serta saluran lain hendaklah dipasang sedemikian rupa agar mudah diakses pada tiap tahap proses. Pipa hendaklah diberi penandaan yang jelas untuk menunjukkan isi dan arah aliran.
- 4.17 Tiap peralatan utama hendaklah diberi tanda dengan nomor identitas yang jelas. Nomor ini dicantumkan di dalam semua perintah dan catatan bets untuk menunjukkan unit atau peralatan yang digunakan pada pembuatan bets tersebut kecuali bila peralatan tersebut hanya digunakan untuk satu jenis produk saja.
- 4.18 Peralatan yang rusak, jika memungkinkan, hendaklah dikeluarkan dari area produksi dan pengawasan mutu, atau setidaknya, diberi penandaan yang jelas.

PEMBERSIHAN DAN SANITASI PERALATAN

- 4.19 Setelah digunakan, peralatan hendaklah dibersihkan baik bagian luar maupun bagian dalam sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan, serta dijaga dan disimpan dalam kondisi yang bersih. Tiap kali sebelum dipakai, kebersihannya diperiksa untuk memastikan bahwa semua produk atau bahan dari bets sebelumnya telah dihilangkan.
- 4.20 Metode pembersihan dengan cara vakum atau cara basah lebih dianjurkan. Udara bertekanan dan sikat hendaklah digunakan dengan hati-hati dan bila mungkin dihindarkan karena menambah risiko kontaminasi produk.
- 4.21 Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindah-pindahkan dan penyimpanan bahan pembersih hendaklah dilaksanakan dalam ruangan yang terpisah dari ruangan pengolahan.
- 4.22 Prosedur tertulis yang cukup rinci untuk pembersihan dan sanitasi peralatan serta wadah yang digunakan dalam pembuatan obat hendaklah dibuat, divalidasi dan ditaati. Prosedur ini hendaklah dirancang agar

kontaminasi peralatan oleh bahan pembersih atau sanitasi dapat dicegah. Prosedur ini hendaklah meliputi penanggung jawab pembersihan, jadwal, metode, peralatan dan bahan yang dipakai dalam pembersihan serta metode pembongkaran dan perakitan kembali peralatan yang mungkin diperlukan untuk memastikan pembersihan yang benar terlaksana. Jika perlu, prosedur juga meliputi sterilisasi peralatan, penghilangan identitas bets sebelumnya serta perlindungan peralatan yang telah bersih terhadap kontaminasi sebelum digunakan.

- 4.23 Catatan mengenai pelaksanaan pembersihan, sanitasi, sterilisasi dan pemeriksaan sebelum penggunaan peralatan hendaklah disimpan secara benar.
- 4.24 Disinfektan dan deterjen hendaklah dipantau terhadap kontaminasi mikroba; enceran disinfektan dan deterjen hendaklah disimpan dalam wadah yang sebelumnya telah dibersihkan dan hendaklah disimpan untuk jangka waktu tertentu kecuali bila disterilkan

PEMELIHARAAN

- 4.25 Peralatan hendaklah dipelihara sesuai jadwal untuk mencegah malfungsi atau kontaminasi yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian produk.
- 4.26 Kegiatan perbaikan dan pemeliharaan tidak boleh menimbulkan risiko terhadap mutu produk.
- 4.27 Bahan pendingin, pelumas dan bahan kimia lain seperti cairan alat penguji suhu hendaklah dievaluasi dan disetujui dengan proses formal.
- 4.28 Prosedur tertulis untuk pemeliharaan peralatan hendaklah dibuat dan dipatuhi.
- 4.29 Pelaksanaan pemeliharaan dan pemakaian suatu peralatan utama hendaklah dicatat dalam buku log alat yang menunjukkan tanggal, waktu, produk, kekuatan dan nomor setiap bets atau lot yang diolah dengan alat tersebut. Catatan untuk peralatan yang digunakan khusus untuk satu produk saja dapat ditulis dalam catatan bets.

- 4.30 Peralatan dan alat bantu hendaklah dibersihkan, disimpan, dan bila perlu disanitasi dan disterilisasi untuk mencegah kontaminasi atau sisa bahan dari proses sebelumnya yang akan memengaruhi mutu produk termasuk produk antara di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang telah ditentukan.
- 4.31 Bila peralatan digunakan untuk membuat produk secara kontinu dan secara kampanye pada betas yang berurutan dari produk dan produk antara yang sama, peralatan hendaklah dibersihkan dalam tenggat waktu yang sesuai untuk mencegah penumpukan dan sisa kontaminan (misal: hasil urai atau tingkat mikroba yang melebihi batas).
- 4.32 Peralatan umum (tidak dikhususkan) hendaklah dibersihkan setelah digunakan memproduksi produk yang berbeda untuk mencegah kontaminasi-silang.
- 4.33 Peralatan hendaklah diidentifikasi isi dan status kebersihannya dengan cara yang baik.
- 4.34 Buku log untuk peralatan utama dan kritis hendaklah dibuat untuk pencatatan validasi pembersihan dan pembersihan yang telah dilakukan termasuk tanggal dan personel yang melakukan kegiatan tersebut.

BAB 5

PRODUKSI

PRINSIP

Kegiatan produksi hendaklah dilaksanakan mengikuti prosedur yang telah ditetapkan dan memenuhi ketentuan CPOB yang menjamin senantiasa menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu serta memenuhi ketentuan izin pembuatan dan izin edar.

UMUM

- 5.1 Produksi hendaklah dilakukan dan disupervisi oleh personel yang kompeten.
- 5.2 Seluruh penanganan bahan dan produk jadi, seperti penerimaan dan karantina, pengambilan sampel, penyimpanan, penandaan, penimbangan, pengolahan, pengemasan dan distribusi hendaklah dilakukan sesuai prosedur atau instruksi tertulis dan bila perlu dicatat.
- 5.3 Seluruh bahan yang diterima hendaklah diperiksa untuk memastikan kesesuaiannya dengan pesanan. Wadah hendaklah dibersihkan di mana perlu dan diberi penandaan dengan data yang diperlukan.
- 5.4 Kerusakan wadah dan masalah lain yang dapat berdampak merugikan terhadap mutu bahan hendaklah diselidiki, dicatat dan dilaporkan kepada Bagian Pengawasan Mutu.
- 5.5 Bahan yang diterima dan produk jadi hendaklah dikarantina secara fisik atau administratif segera setelah diterima atau diolah, sampai dinyatakan lulus untuk pemakaian atau distribusi.
- 5.6 Produk antara dan produk ruahan yang diterima hendaklah ditangani seperti penerimaan bahan awal.

- 5.7 Semua bahan dan produk jadi hendaklah disimpan pada kondisi seperti yang ditetapkan pabrik pembuat dan disimpan secara rapi dan teratur untuk memudahkan segregasi antar bets dan rotasi stok.
- 5.8 Pemeriksaan hasil nyata dan rekonsiliasi jumlah hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk memastikan tidak ada penyimpangan dari batas yang telah ditetapkan.
- 5.9 Pengolahan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan secara bersamaan atau berurutan dalam ruang kerja yang sama kecuali tidak ada risiko terjadi kecampurbauran ataupun kontaminasi silang.
- 5.10 Produk dan bahan hendaklah dilindungi terhadap kontaminasi mikroba atau kontaminasi lain pada tiap tahap pengolahan.
- 5.11 Bila bekerja dengan bahan atau produk kering, hendaklah dilakukan tindakan khusus untuk mencegah debu timbul serta penyebarannya. Hal ini terutama dilakukan pada penanganan bahan yang sangat berbahaya, mencakup bahan yang sangat aktif atau menyebabkan sensitisasi.
- 5.12 Selama pengolahan, semua bahan, wadah produk ruahan, peralatan atau mesin produksi dan bila perlu ruang kerja yang dipakai hendaklah diberi label atau penandaan dari produk atau bahan yang sedang diolah, kekuatan (bila ada) dan nomor bets. Bila perlu, penandaan ini hendaklah juga menyebutkan tahap proses produksi.
- 5.13 Label pada wadah, alat atau ruangan hendaklah jelas, tidak berarti ganda dan dengan format yang telah ditetapkan. Label berwarna sering kali sangat membantu untuk menandakan status (misal: karantina, diluluskan, ditolak, bersih dan lain-lain).
- 5.14 Pemeriksaan hendaklah dilakukan untuk memastikan pipa penyalur dan alat lain untuk transfer bahan dan produk dari satu ke tempat lain telah terhubung dengan benar.
- 5.15 Penyimpangan terhadap instruksi atau prosedur hendaklah sedapat mungkin dihindarkan. Bila terjadi penyimpangan maka hendaklah ada

persetujuan tertulis dari kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan bila perlu melibatkan bagian Pengawasan Mutu.

- 5.16 Akses ke bangunan-fasilitas produksi hendaklah dibatasi hanya untuk personel yang berwenang.

BAHAN AWAL

- 5.17 Seleksi, kualifikasi, persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan awal, beserta pembelian dan penerimaannya, hendaklah didokumentasikan sebagai bagian dari sistem mutu industri farmasi. Tingkat pengawasan hendaklah proporsional dengan risiko yang ditimbulkan oleh masing-masing bahan, dengan mempertimbangkan sumbernya, proses pembuatan, kompleksitas rantai pasokan, dan penggunaan akhir di mana bahan tersebut digunakan dalam produk obat. Bukti pendukung untuk setiap persetujuan pemasok/bahan hendaklah disimpan. Personel yang terlibat dalam kegiatan ini hendaklah memiliki pengetahuan terkini tentang pemasok, rantai pasokan, dan risiko yang terkait. Jika memungkinkan, bahan awal hendaklah dibeli langsung dari pabrik pembuat.
- 5.18 Persyaratan mutu bahan awal yang ditetapkan oleh pabrik pembuat hendaklah didiskusikan dan disepakati bersama pemasok. Aspek produksi, pengujian dan pengawasan yang tepat, termasuk persyaratan penanganan, pelabelan, persyaratan pengemasan dan distribusi, serta prosedur keluhan, penarikan dan penolakan hendaklah didokumentasikan dalam perjanjian mutu atau spesifikasi yang resmi.
- 5.19 Semua penerimaan, pengeluaran dan jumlah bahan tersisa hendaklah dicatat. Catatan hendaklah berisi keterangan mengenai pasokan, nomor bets/lot, tanggal penerimaan atau penyerahan, tanggal pelulusan dan tanggal kedaluwarsa bila ada.
- 5.20 Untuk persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan aktif dan eksipien, diperlukan hal-hal berikut:

Bahan aktif

Ketertelusuran rantai pasokan hendaklah ditetapkan dan risiko terkait, mulai dari bahan awal untuk pembuatan bahan aktif hingga produk jadi, hendaklah dinilai secara resmi dan diverifikasi berkala. Tindakan yang tepat hendaklah dilakukan untuk mengurangi risiko terhadap mutu bahan aktif.

Catatan rantai pasokan dan ketertelusuran untuk setiap bahan aktif (termasuk bahan awal untuk pembuatan bahan aktif) hendaklah tersedia dan disimpan oleh pabrik pembuat obat.

Audit hendaklah dilakukan terhadap pabrik pembuat dan distributor bahan aktif untuk memastikan bahwa mereka memenuhi Pedoman Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik dan Cara Distribusi Obat yang Baik. Pemegang izin pembuatan hendaklah memverifikasi kepatuhan tersebut baik oleh dirinya sendiri maupun melalui entitas yang bertindak atas namanya di bawah suatu kontrak.

Audit hendaklah dilakukan dalam durasi waktu dan ruang lingkup yang tepat untuk memastikan bahwa penilaian CPOB yang lengkap dan jelas dilakukan; pertimbangan hendaklah diberikan pada potensi kontaminasi silang dari bahan lain di lokasi. Laporan hendaklah sepenuhnya mencerminkan apa yang telah dilakukan dan diamati saat audit dengan segala ketidaksesuaian yang diidentifikasi dengan jelas. Tindakan perbaikan dan pencegahan yang diperlukan hendaklah dilaksanakan.

Audit lebih lanjut hendaklah dilakukan pada interval yang ditentukan berdasarkan proses manajemen risiko mutu untuk memastikan pemeliharaan standar dan penggunaan berkelanjutan dari rantai pasokan yang disetujui.

Eksipien

Eksipien dan pemasok eksipien hendaklah dikendalikan secara tepat berdasarkan hasil penilaian risiko mutu yang resmi. Penilaian risiko mutu dapat mengacu pada Pedoman PIC/S mengenai pelaksanaan penilaian risiko untuk pemastian penerapan Cara Pembuatan yang Baik

untuk eksipien produk obat untuk penggunaan manusia atau pedoman internasional lain terkait.

- 5.21 Sebelum diluluskan untuk digunakan, tiap bahan awal hendaklah memenuhi spesifikasi dan diberi label dengan nama yang dinyatakan dalam spesifikasi. Singkatan, kode ataupun nama yang tidak resmi dipakai.
- 5.22 Tiap penerimaan atau bets bahan awal hendaklah diberi nomor rujukan yang akan menunjukkan identitas penerimaan atau bets selama penyimpanan dan pengolahan. Nomor tersebut hendaklah jelas tercantum pada label wadah untuk memungkinkan akses ke catatan lengkap tentang penerimaan atau bets yang akan diperiksa.
- 5.23 Apabila dalam satu penerimaan terdapat lebih dari satu bets maka untuk tujuan pengambilan sampel, pengujian dan pelulusan, hendaklah dianggap sebagai bets yang terpisah.
- 5.24 Pada tiap penerimaan bahan awal, hendaklah dilakukan pemeriksaan keutuhan wadah termasuk terhadap segel penanda kerusakan dan kesesuaian antara catatan pengiriman, pesanan pembelian, label pemasok dan pabrik pembuat yang disetujui serta informasi pemasok yang dikelola oleh pabrik pembuat produk obat. Pemeriksaan pada setiap penerimaan hendaklah didokumentasikan. Sampel bahan awal hendaklah diambil oleh personel dengan metode yang disetujui oleh kepala Pengawasan Mutu.
- 5.25 Sampel bahan awal hendaklah diuji pemenuhannya terhadap spesifikasi. Dalam keadaan tertentu, pemenuhan sebagian atau keseluruhan terhadap spesifikasi dapat ditunjukkan dengan sertifikat analisis yang diperkuat dengan pemastian identitas yang dilakukan sendiri.
- 5.26 Hendaklah diambil langkah yang menjamin bahwa semua wadah pada suatu penerimaan berisi bahan awal yang benar, dan melakukan pengamanan terhadap kemungkinan salah penandaan wadah oleh pemasok.

- 5.27 Bahan awal yang diterima hendaklah dikarantina sampai disetujui dan diluluskan untuk pemakaian oleh kepala bagian Pengawasan Mutu.
- 5.28 Bahan awal di area penyimpanan hendaklah diberi label yang tepat. Label hendaklah memuat keterangan paling sedikit sebagai berikut:
- nama bahan dan bila perlu nomor kode bahan;
 - nomor bets/kontrol yang diberikan pada saat penerimaan bahan;
 - status bahan (misal: karantina, sedang diuji, diluluskan, ditolak); dan
 - tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang bila perlu.

Jika digunakan sistem penyimpanan terkomputerisasi yang divalidasi penuh, maka semua keterangan di atas tidak perlu ditampilkan dalam bentuk tulisan terbaca pada label.

- 5.29 Untuk menjamin identitas isi bahan awal dari tiap wadah hendaklah dibuat prosedur atau dilakukan tindakan yang tepat. Wadah bahan awal yang telah diambil sampelnya hendaklah diidentifikasi (Lihat Bab 7 Pengawasan Mutu, Butir 7.12 – 7.14).
- 5.30 Label yang menunjukkan status bahan awal hendaklah ditempelkan hanya oleh personel yang ditunjuk oleh kepala bagian Pengawasan Mutu. Untuk mencegah kekeliruan, label tersebut hendaklah berbeda dengan label yang digunakan oleh pemasok (misal dengan mencantumkan nama atau logo perusahaan). Bila status bahan mengalami perubahan, maka label penunjuk status hendaklah juga diubah.
- 5.31 Stok bahan awal hendaklah diperiksa secara berkala untuk meyakinkan bahwa wadah tertutup rapat dan diberi label dengan benar, dan dalam kondisi yang baik.
- 5.32 Hanya bahan awal yang sudah diluluskan oleh bagian Pengawasan Mutu dan masih dalam masa simpan atau tanggal uji ulang yang boleh digunakan. Uji ulang hendaklah dilakukan mengikuti spesifikasi awal.
- 5.33 Bahan awal, terutama yang dapat rusak karena terpapar panas, hendaklah disimpan di dalam ruangan yang suhu udaranya dikondisikan dengan ketat; bahan yang peka terhadap kelembaban

dan/atau cahaya hendaklah disimpan di bawah kondisi yang dikendalikan dengan tepat.

- 5.34 Penyerahan bahan awal hendaklah dilakukan hanya oleh personel yang berwenang sesuai dengan prosedur yang telah disetujui. Catatan stok bahan hendaklah disimpan dengan baik agar rekonsiliasi stok dapat dilakukan.
- 5.35 Industri Farmasi bertanggung jawab atas pengujian bahan awal¹ sebagaimana dijelaskan dalam dokumen registrasi. Mereka dapat menggunakan hasil tes parsial atau lengkap dari pabrik pembuat bahan awal yang disetujui tetapi minimal harus melakukan uji identifikasi² sesuai dengan Bab 7 Pengawasan Mutu.
- ¹ pendekatan serupa hendaklah diterapkan pada bahan pengemas sebagaimana tercantum dalam Butir 5.117.
- ² Uji identitas bahan awal hendaklah dilakukan sesuai dengan metode dan spesifikasi pada dokumen registrasi yang relevan.
- 5.36 Alasan untuk mengalihdayakan pengujian hendaklah dijustifikasi dan didokumentasikan. Persyaratan berikut hendaklah dipenuhi:
- a) perhatian khusus hendaklah diberikan terhadap pengendalian distribusi (transportasi, kegiatan penjualan partai besar, penyimpanan dan pengiriman) untuk memelihara karakteristik mutu bahan awal dan untuk memastikan bahwa hasil pengujian tetap sesuai untuk bahan yang dikirim;
 - b) pabrik pembuat obat hendaklah melakukan audit, baik dilakukan sendiri maupun oleh pihak ketiga, pada interval yang tepat berdasarkan risiko lokasi pelaksanaan pengujian bahan awal (termasuk pengambilan sampel) untuk memastikan kepatuhan terhadap CPOB dan spesifikasi serta metode pengujian yang tertera pada dokumen registrasi;
 - c) sertifikat analisis yang diberikan oleh pabrik pembuat/pemasok bahan awal hendaklah ditandatangani oleh orang yang ditunjuk terqualifikasi dan memiliki pengalaman yang sesuai. Tanda tangan tersebut memastikan bahwa setiap bets telah diperiksa pemenuhannya terhadap spesifikasi produk yang disepakati kecuali jika kepastian ini diberikan secara terpisah. Tanda tangan elektronik yang tervalidasi dapat diterima;

- d) pabrik pembuat produk obat hendaklah memiliki pengalaman yang sesuai dalam menangani pabrik pembuat bahan awal (termasuk pengalaman dalam menangani pemasok). Pengalaman yang dimaksud termasuk penilaian bets yang diterima sebelumnya dan riwayat kepatuhan sebelum dilakukan pengurangan pengujian in-house. Setiap perubahan signifikan dalam proses pembuatan atau pengujian hendaklah dipertimbangkan;
- e) Pabrik pembuat obat hendaklah juga melakukan (atau melalui laboratorium kontrak yang disetujui) analisis lengkap pada interval yang tepat berdasarkan risiko dan membandingkan hasilnya dengan sertifikat analisis bahan dari pabrik pembuat atau pemasok untuk memeriksa keandalannya. Bila pada pengujian ini teridentifikasi ketidaksesuaian hasil analisis, hendaklah dilakukan investigasi dan diambil tindakan yang tepat. Keberterimaan seluruh sertifikat analisis dari pabrik pembuat atau pemasok bahan hendaklah dihentikan sampai investigasi dan tindakan tersebut telah dituntaskan.

- 5.37 Penimbangan bahan awal hendaklah dilakukan oleh personel yang berwenang sesuai prosedur tertulis untuk memastikan bahan yang benar yang ditimbang atau diukur dengan akurat ke dalam wadah yang bersih dan diberi label dengan benar.
- 5.38 Setiap bahan yang ditimbang atau diukur hendaklah diperiksa secara independen dan hasil pemeriksaan dicatat.
- 5.39 Bahan yang ditimbang atau diukur untuk setiap bets hendaklah dikumpulkan dan diberi label jelas.
- 5.40 Alat timbang hendaklah diverifikasi tiap hari sebelum dipakai untuk membuktikan bahwa kapasitas, ketelitian dan ketepatannya memenuhi persyaratan sesuai dengan jumlah bahan yang akan ditimbang.

VALIDASI

- 5.41 Studi validasi hendaklah memperkuat pelaksanaan CPOB dan dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan. Hasil validasi dan kesimpulan hendaklah dicatat.

- 5.42 Apabila suatu formula pembuatan atau metode preparasi baru diadopsi, hendaklah diambil langkah untuk membuktikan prosedur tersebut cocok untuk pelaksanaan produksi rutin, dan bahwa proses yang telah ditetapkan dengan menggunakan bahan dan peralatan yang telah ditentukan, akan senantiasa menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan mutu.
- 5.43 Perubahan signifikan terhadap proses pembuatan termasuk perubahan peralatan atau bahan yang dapat memengaruhi mutu produk dan atau reproduktibilitas proses hendaklah divalidasi.
- 5.44 Hendaklah secara kritis dilakukan revalidasi berkala untuk memastikan bahwa proses dan prosedur tetap mampu mencapai hasil yang diinginkan.

PENCEGAHAN KONTAMINASI SILANG

- 5.45 Pada umumnya, pembuatan produk nonobat hendaklah dihindarkan dibuat di area dan dengan peralatan untuk pembuatan obat, namun, jika ada justifikasi, hal tersebut dapat diperbolehkan selama tindakan untuk mencegah kontaminasi silang yang dijelaskan pada butir selanjutnya serta pada Bab 3 dapat diterapkan. Pembuatan dan/atau penyimpanan racun teknis, seperti pestisida (kecuali jika digunakan untuk pembuatan produk obat) dan herbisida, tidak boleh dilakukan di area yang digunakan untuk pembuatan dan/atau penyimpanan produk obat.
- 5.46 Kontaminasi bahan awal atau produk oleh bahan atau produk lain hendaklah dicegah. Risiko kontaminasi silang ini dapat timbul akibat tidak terkendali debu, gas, uap, aerosol, bahan genetik atau organisme dari bahan aktif, bahan lain (bahan awal maupun yang sedang diproses), dan produk yang sedang diproses, residu yang tertinggal pada alat, dan pakaian kerja serta kulit operator. Risiko tersebut di atas hendaklah dinilai. Tingkat risiko kontaminasi dapat bervariasi tergantung dari sifat kontaminan dan produk yang terkontaminasi. Di antara kontaminan yang paling berbahaya adalah bahan yang dapat menimbulkan sensitisasi tinggi, preparat biologis yang mengandung mikroba hidup, hormon tertentu, bahan sitotoksik, dan bahan lain berpotensi tinggi.

Produk yang paling terpengaruh oleh kontaminasi silang adalah sediaan parenteral atau yang diberikan pada luka terbuka dan sediaan yang diberikan dalam dosis besar dan/atau sediaan yang diberikan dalam jangka waktu yang panjang. Bagaimanapun, kontaminasi terhadap semua produk berisiko terhadap keselamatan pasien, tergantung pada sifat dan tingkat kontaminasi.

- 5.47 Kontaminasi silang hendaklah dicegah dengan memerhatikan desain bangunan-fasilitas dan peralatan seperti yang dijelaskan masing-masing dalam Bab 3 Bangunan-Fasilitas dan Bab 4 Peralatan. Pencegahan kontaminasi silang hendaklah didukung dengan memerhatikan desain proses dan pelaksanaan tindakan teknis atau tindakan terorganisasi yang relevan, termasuk proses pembersihan yang efektif, untuk mengendalikan risiko kontaminasi silang.
- 5.48 Proses Manajemen Risiko Mutu, yang mencakup evaluasi potensi dan toksikologi, hendaklah digunakan untuk menilai dan mengendalikan risiko kontaminasi silang pada produk yang dibuat. Faktor - seperti desain dan penggunaan fasilitas/peralatan, alur personel dan bahan, pengendalian mikrobiologi, karakteristik fisikokimia bahan aktif, karakteristik proses, proses pembersihan dan kemampuan analitis relatif terhadap batas relevan yang ditetapkan dari evaluasi produk - hendaklah juga diperhitungkan. Hasil dari proses Manajemen Risiko Mutu hendaklah menjadi dasar untuk menentukan kebutuhan dan sejauh mana bangunan-fasilitas dan peralatan harus dikhususkan dalam produk atau kelompok produk tertentu. Hal ini dapat mencakup dedikasi bagian tertentu yang bersentuhan dengan produk atau dedikasi seluruh fasilitas pembuatan. Pembatasan aktivitas pembuatan dengan menggunakan area produksi yang terpisah, area produksi terkungkung untuk fasilitas multiproduk mungkin dapat diterima selama ada justifikasi.
- 5.49 Hasil dari proses Manajemen Risiko Mutu hendaklah menjadi dasar untuk menentukan tingkat tindakan teknis dan tindakan terorganisasi yang diperlukan untuk mengendalikan risiko kontaminasi silang. Hal ini dapat mencakup, tetapi tidak terbatas pada:

Tindakan teknis

- a) fasilitas pembuatan terdedikasi (bangunan-fasilitas dan peralatan);

- b) area produksi terkungkung dengan alat pengolahan dan sistem tata udara yang terpisah. Isolasi sarana penunjang tertentu dari yang digunakan di area lain mungkin juga diperlukan;
- c) desain proses pembuatan, bangunan-fasilitas dan peralatan yang dapat meminimalisasi risiko kontaminasi silang selama pemrosesan, pemeliharaan dan pembersihan;
- d) penggunaan "sistem tertutup" untuk pemrosesan dan transfer bahan/produk antar peralatan;
- e) penggunaan sistem penghalang fisik, termasuk isolator, sebagai tindakan pengungkungan;
- f) pembuangan debu terkendali di dekat sumber kontaminan, misal melalui ekstraksi di tempat;
- g) dedikasi peralatan, dedikasi bagian kontak produk atau dedikasi bagian tertentu yang sulit dibersihkan (misal filter), dedikasi alat pemeliharaan;
- h) penggunaan teknologi sekali pakai;
- i) penggunaan peralatan yang dirancang untuk memudahkan pembersihan;
- j) penggunaan penyangga udara dan pengaturan perbedaan tekanan yang tepat untuk membatasi kontaminan udara potensial dalam suatu area tertentu;
- k) meminimalkan risiko kontaminasi yang disebabkan oleh resirkulasi atau pemasukan kembali udara yang tidak ditangani atau penanganan yang tidak memadai;
- l) penggunaan sistem otomatis pembersihan-di-tempat yang tervalidasi efektivitasnya;
- m) pemisahan tempat pencucian, pengeringan dan penyimpanan peralatan untuk area pencucian umum.

Tindakan Terorganisasi

- a) pendedikasian seluruh fasilitas pembuatan atau area produksi terkungkung secara kampanye (yang didedikasikan melalui pemisahan berdasarkan waktu) diikuti dengan proses pembersihan yang efektivitas telah divalidasi;
- b) penggunaan pakaian pelindung khusus di area di mana diproses produk yang berisiko tinggi terhadap kontaminasi silang;
- c) verifikasi pembersihan setelah setiap kampanye produk hendaklah dipertimbangkan sebagai alat pendeteksi untuk mendukung

keefektifan Manajemen Risiko Mutu untuk produk yang dianggap memberikan risiko lebih tinggi;

- d) tergantung pada risiko kontaminasi, verifikasi pembersihan permukaan yang tidak kontak dengan produk dan pemantauan udara di dalam area pembuatan dan/atau daerah yang bersebelahan untuk menunjukkan efektivitas tindakan pengendalian terhadap kontaminasi udara atau kontaminasi melalui transfer mekanis;
- e) tindakan khusus untuk penanganan limbah, air bilasan yang terkontaminasi dan pakaian kotor;
- f) pencatatan terhadap tumpahan, kejadian tidak sengaja atau penyimpangan prosedur;
- g) desain proses pembersihan untuk bangunan-fasilitas dan peralatan sedemikian rupa sehingga proses pembersihan tersebut tidak menyebabkan risiko kontaminasi silang;
- h) desain catatan rinci untuk proses pembersihan untuk pemastian penyelesaian pembersihan sesuai dengan prosedur yang disetujui dan penggunaan label status bersih pada peralatan dan area pembuatan;
- i) penggunaan area pencucian umum secara kampanye;
- j) supervisi perilaku kerja untuk memastikan efektivitas pelatihan dan kepatuhan dengan prosedur terkait.

5.50 Tindakan pencegahan terhadap kontaminasi silang dan efektivitasnya hendaklah dikaji secara berkala sesuai prosedur yang ditetapkan.

SISTEM PENOMORAN BETS/LOT

5.51 Hendaklah tersedia sistem yang menjelaskan secara rinci penomoran bets/lot dengan tujuan untuk memastikan bahwa tiap bets/lot produk antara, produk ruahan atau produk jadi dapat diidentifikasi.

5.52 Sistem penomoran bets/lot yang digunakan pada tahap pengolahan dan tahap pengemasan hendaklah saling berkaitan.

5.53 Sistem penomoran bets/lot hendaklah menjamin bahwa nomor bets/lot yang sama tidak dipakai secara berulang.

- 5.54 Alokasi nomor bets/lot hendaklah segera dicatat dalam suatu buku log. Catatan tersebut hendaklah mencakup tanggal pemberian nomor, identitas produk dan ukuran bets/lot yang bersangkutan.

PENIMBANGAN-PENYERAHAN

- 5.55 Penimbangan atau penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan dianggap sebagai bagian dari siklus produksi dan memerlukan dokumentasi serta rekonsiliasi yang lengkap. Pengendalian terhadap pengeluaran bahan dan produk tersebut untuk produksi, dari gudang, area penyerahan, atau antar bagian produksi, adalah sangat penting.
- 5.56 Cara penanganan, penimbangan, penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara, dan produk ruahan hendaklah tercakup dalam prosedur tertulis.
- 5.57 Semua pengeluaran bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan termasuk bahan tambahan yang telah diserahkan sebelumnya ke produksi, hendaklah didokumentasikan dengan benar.
- 5.58 Hanya bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan yang telah diluluskan oleh Pengawasan Mutu dan masih belum kedaluwarsa yang boleh diserahkan.
- 5.59 Untuk menghindarkan terjadi kecampurbauran, kontaminasi silang, kehilangan identitas dan ketidakjelasan, maka hanya bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang terkait dari satu bets saja yang boleh ditempatkan dalam area penyerahan. Setelah penimbangan, penyerahan dan penandaan, bahan awal, produk antara dan produk ruahan hendaklah diangkut dan disimpan dengan cara yang benar sehingga keutuhannya tetap terjaga sampai saat pengolahan berikutnya.
- 5.60 Sebelum penimbangan dan penyerahan, tiap wadah bahan awal hendaklah diperiksa kebenaran penandaan, termasuk label pelulusan dari Bagian Pengawasan Mutu.

- 5.61 Kapasitas, ketelitian dan ketepatan alat timbang dan alat ukur yang dipakai hendaklah sesuai dengan jumlah bahan yang ditimbang atau ditakar.
- 5.62 Untuk tiap penimbangan atau pengukuran hendaklah dilakukan pembuktian kebenaran identitas dan jumlah bahan yang ditimbang atau diukur oleh dua orang personel yang independen, dan pembuktian tersebut dicatat.
- 5.63 Ruang timbang dan penyerahan hendaklah dipertahankan kebersihannya. Bahan awal steril yang akan dipakai untuk produk steril hendaklah ditimbang dan diserahkan di area steril (lihat Glosarium: Ruang Steril).
- 5.64 Kegiatan penimbangan dan penyerahan hendaklah dilakukan dengan memakai peralatan yang sesuai dan bersih.
- 5.65 Bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang diserahkan hendaklah diperiksa ulang kebenarannya dan ditandatangani oleh supervisor produksi sebelum dikirim ke area produksi.
- 5.66 Sesudah ditimbang atau dihitung, bahan untuk tiap bets hendaklah disimpan dalam satu kelompok dan diberi penandaan yang jelas.

PENGEMBALIAN

- 5.67 Semua bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan yang dikembalikan ke gudang penyimpanan hendaklah didokumentasikan dengan benar dan direkonsiliasi.
- 5.68 Bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan tidak boleh dikembalikan ke gudang penyimpanan kecuali memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

OPERASI PENGOLAHAN – PRODUK ANTARA DAN PRODUK RUAHAN

- 5.69 Semua bahan yang dipakai di dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum dipakai.
- 5.70 Kegiatan pembuatan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan bersamaan atau berurutan di dalam ruang yang sama kecuali tidak ada risiko terjadinya kecampurbauran atau kontaminasi silang.
- 5.71 Kondisi lingkungan di area pengolahan hendaklah dipantau dan dikendalikan agar selalu berada pada tingkat yang dipersyaratkan untuk kegiatan pengolahan. Sebelum kegiatan pengolahan dimulai hendaklah diambil langkah untuk memastikan area pengolahan dan peralatan bersih dan bebas dari bahan awal, produk atau dokumen yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengolahan yang akan dilakukan.
- 5.72 Semua peralatan yang dipakai dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum digunakan. Peralatan hendaklah dinyatakan bersih secara tertulis sebelum digunakan.
- 5.73 Semua kegiatan pengolahan hendaklah dilaksanakan mengikuti prosedur yang tertulis. Tiap penyimpangan hendaklah dijustifikasi dan dilaporkan.
- 5.74 Wadah dan tutup yang dipakai untuk bahan yang akan diolah, produk antara dan produk ruahan hendaklah bersih dan dibuat dari bahan yang tepat sifat dan jenisnya untuk melindungi produk atau bahan terhadap kontaminasi atau kerusakan.
- 5.75 Semua wadah dan peralatan yang berisi produk antara hendaklah diberi label dengan benar yang menunjukkan tahap pengolahan. Sebelum label ditempelkan, semua penandaan terdahulu hendaklah dihilangkan.
- 5.76 Semua produk antara dan ruahan hendaklah diberi label dan disimpan dalam kondisi yang tepat.
- 5.77 Proses kritis hendaklah divalidasi (lihat "Validasi" pada Bab ini)

- 5.78 Semua pengawasan selama-proses yang dipersyaratkan hendaklah dicatat dengan akurat pada saat pelaksanaannya.
- 5.79 Hasil nyata tiap tahap pengolahan bets hendaklah dicatat dan diperiksa serta dibandingkan dengan hasil teoritis.
- 5.80 Penyimpangan yang signifikan dari hasil standar hendaklah dicatat dan diinvestigasi.
- 5.81 Batas waktu dan kondisi penyimpanan produk dalam-proses hendaklah ditetapkan.
- 5.82 Untuk sistem kritis yang tergantung pada operasi komputer hendaklah disediakan sistem pengganti manakala terjadi kegagalan.

BAHAN DAN PRODUK KERING

- 5.83 Untuk mengatasi masalah pengendalian debu dan kontaminasi-silang yang terjadi pada saat penanganan bahan dan produk kering, perhatian khusus hendaklah diberikan pada desain, pemeliharaan serta penggunaan sarana dan peralatan. Apabila layak hendaklah dipakai sistem pembuatan tertutup atau metode lain yang sesuai.
- 5.84 Sistem penghisap udara yang efektif hendaklah dipasang dengan letak lubang pembuangan sedemikian rupa untuk menghindarkan kontaminasi terhadap produk atau proses lain. Sistem penyaringan udara yang efektif atau sistem lain yang sesuai hendaklah dipasang untuk menahan debu. Pemakaian alat penghisap debu pada pembuatan tablet dan kapsul sangat dianjurkan.
- 5.85 Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk melindungi produk terhadap kontaminasi serpihan logam atau gelas. Pemakaian peralatan gelas sedapat mungkin dihindarkan. Ayakan hendaklah diperiksa terhadap keausan atau kerusakan sebelum dan setelah pemakaian.
- 5.86 Hendaklah dijaga agar tablet atau kapsul tidak ada yang terselip atau tertinggal tanpa terdeteksi di mesin, alat penghitung atau wadah produk ruahan.

Pencampuran dan Granulasi

- 5.87 Mesin pencampur, pengayak dan pengaduk hendaklah dilengkapi dengan sistem pengendali debu, kecuali digunakan sistem tertutup.
- 5.88 Parameter operasional yang kritis (misal: waktu, kecepatan dan suhu) untuk tiap proses pencampuran, pengadukan dan pengeringan hendaklah tercantum dalam dokumen produksi induk, dan dipantau selama proses berlangsung serta dicatat dalam catatan bets.
- 5.89 Kantong filter yang dipasang pada mesin pengering fluid bed tidak boleh dipakai untuk produk yang berbeda tanpa pencucian lebih dahulu. Untuk produk yang berisiko tinggi atau yang dapat menimbulkan sensitisasi hendaklah digunakan kantong filter khusus bagi masing-masing produk. Udara yang masuk ke dalam alat pengering ini hendaklah disaring. Hendaklah dilakukan tindakan pengamanan untuk mencegah kontaminasi silang oleh debu yang keluar dari alat pengering tersebut.
- 5.90 Pembuatan dan penggunaan larutan atau suspensi hendaklah dilaksanakan sedemikian rupa sehingga risiko kontaminasi atau pertumbuhan mikroba dapat diperkecil.

Pencetakan Tablet

- 5.91 Mesin pencetak tablet hendaklah dilengkapi dengan fasilitas pengendali debu yang efektif dan ditempatkan sedemikian rupa untuk menghindarkan kecampurbauran antar produk. Tiap mesin hendaklah ditempatkan dalam ruangan terpisah. Kecuali mesin tersebut digunakan untuk produk yang sama atau dilengkapi sistem pengendali udara yang tertutup maka dapat ditempatkan dalam ruangan tanpa pemisah.

- 5.92 Untuk mencegah kecampurbauran perlu dilakukan pengendalian yang memadai baik secara fisik, prosedural maupun penandaan.
- 5.93 Hendaklah selalu tersedia alat timbang yang akurat dan telah dikalibrasi untuk pemantauan bobot tablet selama-proses.
- 5.94 Tablet yang diambil dari ruang pencetak tablet untuk keperluan pengujian atau keperluan lain tidak boleh dikembalikan lagi ke dalam bets tablet yang bersangkutan.
- 5.95 Tablet yang ditolak atau yang disingkirkan hendaklah ditempatkan dalam wadah yang ditandai dengan jelas mengenai status dan jumlahnya dicatat pada Catatan Pengolahan Bets.
- 5.96 Tiap kali sebelum dan setelah dipakai, *punch and die* hendaklah diperiksa keausan dan kesesuaiannya terhadap spesifikasi. Catatan pemakaian hendaklah disimpan.

Penyalutan

- 5.97 Udara yang dialirkan ke dalam panci penyalut untuk pengeringan hendaklah disaring dan memiliki mutu yang tepat.
- 5.98 Larutan penyalut hendaklah dibuat dan digunakan dengan cara sedemikian rupa untuk mengurangi risiko pertumbuhan mikroba. Pembuatan dan pemakaian larutan penyalut hendaklah didokumentasikan.

Pengisian Kapsul Keras

- 5.99 Cangkang kapsul hendaklah diperlakukan sebagai bahan awal. Cangkang kapsul hendaklah disimpan dalam kondisi yang dapat mencegah kekeringan dan kerapuhan atau efek lain yang disebabkan oleh kelembaban.

- 5.100 Persyaratan-persyaratan yang tercantum pada Butir 5.91 – 5.95 pada Pencetakan Tablet juga berlaku untuk pengisian kapsul keras.

Penandaan Tablet Salut dan Kapsul

- 5.101 Hendaklah diberikan perhatian khusus untuk menghindarkan kecampurbauran selama proses penandaan tablet salut dan kapsul. Bilamana dilakukan penandaan pada produk atau betas yang berbeda dalam saat yang bersamaan hendaklah dilakukan pemisahan yang memadai.
- 5.102 Tinta yang digunakan untuk penandaan hendaklah yang memenuhi persyaratan bahan makanan.
- 5.103 Hendaklah diberikan perhatian khusus untuk menghindarkan kecampurbauran selama proses pemeriksaan, penyortiran dan pemolesan kapsul dan tablet salut.

PRODUK CAIR, KRIM DAN SALEP (non-steril)

- 5.104 Produk cair, krim dan salep mudah terkena kontaminasi terutama terhadap mikroba atau kontaminan lain selama proses pembuatan. Oleh karena itu, tindakan khusus harus diambil untuk mencegah kontaminasi.
- 5.105 Penggunaan sistem tertutup untuk produksi dan transfer sangat dianjurkan; area produksi di mana produk atau wadah bersih tanpa tutup terpapar ke lingkungan hendaklah diberi ventilasi yang efektif dengan udara yang disaring.
- 5.106 Untuk melindungi produk terhadap kontaminasi disarankan memakai sistem tertutup untuk pengolahan dan transfer.
- 5.107 Tangki, wadah, pipa dan pompa yang digunakan hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga memudahkan pembersihan dan bila perlu disanitasi. Dalam mendesain peralatan hendaklah diperhatikan agar sesedikit mungkin ada sambungan-mati (*dead-legs*)

atau ceruk di mana residu dapat terkumpul dan menyebabkan proliferasi mikroba.

- 5.108 Penggunaan peralatan dari kaca hendaklah sedapat mungkin dihindarkan. Baja tahan karat bermutu tinggi merupakan bahan pilihan untuk bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.
- 5.109 Kualitas kimia dan mikrobiologi air yang digunakan hendaklah ditetapkan dan selalu dipantau. Perawatan sistem air hendaklah diperhatikan untuk menghindari proliferasi mikroba. Sanitasi secara kimiawi pada sistem air hendaklah diikuti pembilasan yang prosedurnya telah divalidasi agar sisa bahan sanitasi dapat dihilangkan secara efektif.
- 5.110 Mutu bahan yang diterima dalam tangki dari pemasok hendaklah diperiksa sebelum ditransfer ke dalam tangki penyimpanan.
- 5.111 Perhatian hendaklah diberikan pada transfer bahan melalui pipa untuk memastikan bahan tersebut ditransfer ke tujuan yang benar.
- 5.112 Bahan yang mungkin melepaskan serat atau kontaminan lain seperti kardus atau palet kayu tidak boleh dimasukkan ke dalam area di mana produk atau wadah bersih terpapar ke lingkungan.
- 5.113 Apabila jaringan pipa digunakan untuk mengalirkan bahan awal atau produk ruahan, hendaklah diperhatikan agar sistem tersebut mudah dibersihkan. Jaringan pipa hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga mudah dibongkar dan dibersihkan.
- 5.114 Akurasi sistem pengukur hendaklah diverifikasi. Tongkat pengukur hendaklah hanya boleh digunakan untuk bejana tertentu dan telah dikalibrasi untuk bejana yang bersangkutan. Tongkat pengukur hendaklah terbuat dari bahan yang tidak bereaksi dan tidak menyerap (misal: bukan kayu).
- 5.115 Perhatian hendaklah diberikan untuk mempertahankan homogenitas campuran, suspensi dan produk lain selama pengisian. Proses pencampuran dan pengisian hendaklah divalidasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada awal pengisian, sesudah penghentian dan

pada akhir proses pengisian untuk memastikan produk selalu dalam keadaan homogen.

- 5.116 Apabila produk ruahan tidak langsung dikemas hendaklah dibuat ketetapan mengenai waktu paling lama produk ruahan boleh disimpan serta kondisi penyimpanannya dan ketetapan ini hendaklah dipatuhi.

BAHAN PENGEMAS

- 5.117 Seleksi, kualifikasi, persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan pengemas primer dan bahan cetak hendaklah diperhatikan sama seperti bahan awal.
- 5.118 Perhatian khusus hendaklah diberikan kepada bahan pengemas cetak. Bahan tersebut hendaklah disimpan di bawah kondisi keamanan yang memadai dan orang yang tidak berkepentingan dilarang masuk. Label potong dan bahan pengemas cetak lepas lain hendaklah disimpan dan diangkut dalam wadah tertutup untuk menghindarkan kecampurbauran. Bahan pengemas hendaklah diserahkan kepada personel yang berwenang sesuai prosedur tertulis yang disetujui.
- 5.119 Tiap penerimaan atau tiap bets bahan pengemas primer hendaklah diberi nomor yang spesifik atau penandaan yang menunjukkan identitasnya.
- 5.120 Bahan pengemas primer, bahan pengemas cetak atau bahan cetak lain yang tidak berlaku lagi atau obsolet hendaklah dimusnahkan dan pemusnahannya dicatat.
- 5.121 Untuk menghindarkan kecampurbauran, hanya satu jenis bahan pengemas cetak atau bahan cetak tertentu saja yang diperbolehkan diletakkan di tempat kodifikasi pada saat yang sama. hendaklah ada sekat pemisah yang memadai antar tempat kodifikasi tersebut.

KEGIATAN PENGEMASAN

- 5.122 Pada umumnya, proses pengisian dan penutupan hendaklah segera disertai dengan pemberian label. Bila tidak, hendaklah diterapkan prosedur yang tepat untuk memastikan agar tidak terjadi kecampurbauran atau salah pemberian label.
- 5.123 Kegiatan pengemasan berfungsi membagi dan mengemas produk ruahan menjadi produk jadi. Pengemasan hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian yang ketat untuk menjaga identitas, keutuhan dan mutu produk akhir yang dikemas.
- 5.124 Bila menyiapkan program untuk kegiatan pengemasan, hendaklah diberikan perhatian khusus untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang, kecampurbauran atau substitusi. Produk yang berbeda tidak boleh dikemas berdekatan kecuali ada segregasi fisik atau sistem lain yang dapat memberikan jaminan yang sama.
- 5.125 Hendaklah ada prosedur tertulis yang menguraikan penerimaan dan identifikasi produk ruahan dan bahan pengemas, pengawasan untuk menjamin bahwa produk ruahan dan bahan pengemas cetak dan bukan cetak serta bahan cetak lain yang akan dipakai adalah benar, pengawasan selama-proses pengemasan rekonsiliasi terhadap produk ruahan, bahan pengemas cetak dan bahan cetak lain, serta pemeriksaan hasil akhir pengemasan. Semua kegiatan pengemasan hendaklah dilaksanakan sesuai dengan instruksi yang diberikan dan menggunakan bahan pengemas yang tercantum dalam Prosedur Pengemasan Induk. Rincian pelaksanaan pengemasan hendaklah dicatat dalam Catatan Pengemasan Bets.
- 5.126 Sebelum kegiatan pengemasan dimulai, hendaklah dilakukan langkah untuk memastikan bahwa area kerja, jalur pengemasan, mesin pencetakan dan peralatan lain telah bersih serta bebas dari produk lain, bahan, atau dokumen yang digunakan sebelumnya, jika tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan yang bersangkutan. Kesiapan jalur pengemasan hendaklah dilaksanakan sesuai daftar periksa yang tepat.
- 5.127 Semua penerimaan produk ruahan, bahan pengemas dan bahan cetak lain hendaklah diperiksa dan diverifikasi kebenaran jumlah, identitas, dan kesesuaiannya terhadap Prosedur Pengemasan Induk.

Prakodifikasi Bahan Pengemas

- 5.128 Label, karton dan bahan pengemas dan bahan cetak lain yang memerlukan prakodifikasi dengan nomor bets/lot, tanggal kedaluwarsa dan informasi lain sesuai dengan perintah pengemasan hendaklah diawasi dengan ketat pada tiap tahap proses, sejak diterima dari gudang sampai menjadi bagian dari produk atau dimusnahkan.
- 5.129 Bahan pengemas dan bahan cetak lain yang sudah dialokasikan untuk prakodifikasi hendaklah disimpan di dalam wadah yang tertutup rapat dan ditempatkan di area terpisah serta terjamin keamanannya.
- 5.130 Proses prakodifikasi bahan pengemas dan bahan cetak lain hendaklah dilakukan di area yang terpisah dari kegiatan pengemasan lain. Khusus untuk proses prakodifikasi secara manual hendaklah diperhatikan untuk melakukan pemeriksaan kembali dengan interval yang teratur.
- 5.131 Seluruh bahan pengemas dan bahan cetak lain yang telah diberi prakodifikasi hendaklah diperiksa sebelum ditransfer ke area pengemasan.

Praktik Pengemasan

- 5.132 Risiko kesalahan terjadi dalam pengemasan dapat diperkecil dengan cara sebagai berikut:
- a) menggunakan label-gulung;
 - b) pemberian penandaan bets pada jalur pemasangan label;
 - c) dengan menggunakan alat pemindai dan penghitung label elektronik;
 - d) label dan bahan cetak lain didesain sedemikian rupa sehingga masing-masing mempunyai tanda khusus untuk tiap produk yang berbeda; dan
 - e) di samping pemeriksaan secara visual selama pengemasan berlangsung, hendaklah dilakukan pula pemeriksaan secara independen oleh bagian Pengawasan Mutu selama dan pada akhir proses pengemasan.

- 5.133 Perhatian khusus hendaklah diberikan bila memakai label-potong dan ketika proses prakodifikasi dilakukan di luar jalur pengemasan. Penggunaan label-gulung lebih disarankan daripada penggunaan label-potong untuk menghindarkan kecampurbauran. Verifikasi daring terhadap semua label melalui sistem elektronik dapat membantu mencegah kecampurbauran, tetapi pemeriksaan hendaklah dilakukan untuk memastikan bahwa pembaca kode elektronik, penghitung label, atau perangkat serupa dapat beroperasi dengan benar. Jika label ditempelkan secara manual, pengawasan selama-proses hendaklah dilakukan lebih sering.
- 5.134 Produk-produk yang penampilannya mirip tidak boleh dikemas pada jalur yang berdampingan kecuali ada pemisahan secara fisik.
- 5.135 Pada tiap jalur pengemasan nama dan nomor bets produk yang sedang dikemas hendaklah dapat terlihat dengan jelas.
- 5.136 Wadah yang dipakai untuk menyimpan produk ruahan, produk yang baru sebagian dikemas, atau subbets hendaklah diberi label atau penandaan yang menunjukkan identitas, jumlah, nomor bets dan status produk tersebut.
- 5.137 Wadah yang akan diisi hendaklah diserahkan ke jalur atau tempat pengemasan dalam keadaan bersih. Perhatian hendaklah diberikan untuk menghindarkan dan menghilangkan kontaminan seperti pecahan kaca dan partikel logam.
- 5.138 Semua personel bagian pengemasan hendaklah memperoleh pelatihan agar memahami persyaratan pengawasan selama-proses dan melaporkan tiap penyimpangan yang ditemukan pada saat mereka menjalankan tanggung jawab spesifik tersebut.
- 5.139 Area pengemasan hendaklah dibersihkan secara teratur dan sering selama jam kerja dan tiap kali terjadi tumpahan bahan. Personel kebersihan hendaklah diberi pelatihan untuk tidak melakukan praktik yang dapat menyebabkan kecampurbauran atau kontaminasi silang.
- 5.140 Bila ditemukan bahan pengemas cetak pada saat pembersihan hendaklah diberikan kepada supervisor, yang selanjutnya ditempatkan

di dalam wadah yang disediakan untuk keperluan rekonsiliasi dan kemudian dimusnahkan pada akhir proses pengemasan.

- 5.141 Kemasan akhir dan kemasan setengah-jadi yang ditemukan di luar jalur pengemasan hendaklah diserahkan kepada supervisor dan tidak boleh langsung dikembalikan ke jalur pengemasan. Bila setelah diperiksa oleh supervisor ternyata identitas produk tersebut sama dengan bets yang sedang dikemas dan keadaannya baik, maka supervisor dapat mengembalikannya ke jalur pengemasan yang sedang berjalan. Kalau tidak, maka produk tersebut hendaklah dimusnahkan dan jumlahnya dicatat.
- 5.142 Produk yang telah diisikan ke dalam wadah akhir tetapi belum diberi label hendaklah dipisahkan dan diberi penandaan untuk menghindari pencampuran.
- 5.143 Bagian peralatan pengemas yang biasanya tidak bersentuhan dengan produk ruahan tapi dapat menjadi tempat penumpukan debu, serpihan, bahan pengemas ataupun produk yang kemudian dapat jatuh ke dalam produk atau dapat menjadi kontaminan atau dapat menjadi penyebab pencampuran produk yang sedang dikemas, hendaklah dibersihkan dengan cermat.
- 5.144 Hendaklah diambil tindakan untuk mengendalikan penyebaran debu selama proses pengemasan khususnya produk kering. Area pengemasan yang terpisah diperlukan untuk produk tertentu misalnya obat yang berdosage rendah dan berpotensi tinggi atau produk toksik dan bahan yang dapat menimbulkan sensitisasi. Udara bertekanan tidak boleh digunakan untuk membersihkan peralatan di area kegiatan pengemasan di mana kontaminasi-silang dapat terjadi.
- 5.145 Pemakaian sikat hendaklah dibatasi karena dapat menimbulkan bahaya kontaminasi dari bulu sikat dan/atau partikel yang menempel pada sikat.
- 5.146 Personel hendaklah diingatkan untuk tidak menaruh bahan pengemas atau produk di dalam saku mereka. Bahan tersebut hendaklah dibawa dengan tangan atau di dalam wadah yang tertutup dan diberi tanda yang jelas.

- 5.147 Bahan yang diperlukan dalam proses pengemasan seperti pelumas, perekat, tinta, cairan pembersih, dan sebagainya, hendaklah disimpan di dalam wadah yang jelas tampak berbeda dengan wadah yang dipakai untuk pengemasan produk dan hendaklah diberi penandaan yang jelas dan mencolok sesuai dengan isinya.
- 5.148 Alat pemindai kode elektronik, alat penghitung dan peralatan lain yang serupa, hendaklah diperiksa untuk memastikan alat-alat tersebut bekerja dengan benar.
- 5.149 Informasi tercetak dan dalam bentuk huruf timbul pada bahan pengemas hendaklah terlihat jelas, tidak memudar dan tidak mudah terhapus.
- 5.150 Pengawasan pada jalur pengemasan selama proses pengemasan hendaklah meliputi paling sedikit hal-hal sebagai berikut:
- a) tampilan kemasan secara umum;
 - b) apakah kemasan sudah lengkap;
 - c) apakah produk dan bahan pengemas yang dipakai sudah benar;
 - d) apakah prakodifikasi sudah benar;
 - e) apakah monitor pada jalur sudah berfungsi dengan benar.
- Sampel yang sudah diambil dari jalur pengemasan tidak boleh dikembalikan.
- 5.151 Produk yang telah mengalami kejadian tak normal hendaklah khusus diperiksa, diinvestigasi dan disetujui terlebih dahulu oleh personel yang diberi wewenang sebelum dimasukkan ke dalam proses pengemasan. Hendaklah dibuat catatan rinci dari aktivitas tersebut.
- 5.152 Bila selama rekonsiliasi ditemukan perbedaan yang signifikan atau tidak normal antara jumlah produk ruahan dan bahan pengemas cetak dibandingkan terhadap jumlah unit yang diproduksi, maka sebelum diluluskan hendaklah dilakukan investigasi dan pertanggungjawaban secara memuaskan terlebih dahulu.

- 5.153 Setelah proses pengemasan selesai, bahan pengemas yang tidak terpakai tetapi telah diberi prakodifikasi hendaklah dimusnahkan dan pemusnahan tersebut dicatat. Bila bahan cetakan belum diberi prakodifikasi akan dikembalikan ke stok gudang, hendaklah mengikuti prosedur terdokumentasi.

Penyelesaian Kegiatan Pengemasan

- 5.154 Pada penyelesaian kegiatan pengemasan, hendaklah kemasan terakhir diperiksa dengan cermat untuk memastikan bahwa kemasan produk tersebut sepenuhnya sesuai dengan Prosedur Pengemasan Induk.
- 5.155 Hanya produk yang berasal dari satu betas dari satu kegiatan pengemasan saja yang boleh ditempatkan pada satu palet. Bila ada karton yang tidak penuh maka jumlah kemasan hendaklah dituliskan pada karton tersebut.
- 5.156 Setelah proses rekonsiliasi pengemasan, kelebihan bahan pengemas dan produk ruahan yang akan disingkirkan hendaklah diawasi dengan ketat agar hanya bahan dan produk yang dinyatakan memenuhi syarat saja yang dapat dikembalikan ke gudang untuk dimanfaatkan lagi. Bahan dan produk tersebut hendaklah diberi penandaan yang jelas.
- 5.157 Supervisor hendaklah mengawasi penghitungan dan pemusnahan bahan pengemas dan produk ruahan yang tidak dapat lagi dikembalikan ke gudang. Semua sisa bahan pengemas yang sudah diberi penandaan tapi tidak terpakai hendaklah dihitung dan dimusnahkan. Jumlah yang dimusnahkan hendaklah dicatat pada Catatan Pengemasan Bets.
- 5.158 Supervisor hendaklah menghitung dan mencatat jumlah pemakaian neto semua bahan pengemas dan produk ruahan.
- 5.159 Tiap penyimpangan hasil yang tidak dapat dijelaskan atau tiap kegagalan untuk memenuhi spesifikasi hendaklah diselidiki secara teliti dengan mempertimbangkan betas atau produk lain yang mungkin juga terpengaruh.

- 5.160 Setelah rekonsiliasi disetujui, produk jadi hendaklah ditempatkan di area karantina produk jadi sambil menunggu pelulusan dari kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).

PENGAWASAN SELAMA-PROSES

- 5.161 Untuk memastikan keseragaman bets dan keutuhan obat, prosedur tertulis yang menjelaskan pengambilan sampel, pengujian atau pemeriksaan yang harus dilakukan selama proses dari tiap bets produk hendaklah dilaksanakan sesuai dengan metode yang telah disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan hasilnya dicatat. Pengawasan tersebut dimaksudkan untuk memantau hasil dan memvalidasi kinerja dari proses produksi yang mungkin menjadi penyebab variasi karakteristik produk dalam-proses.
- 5.162 Prosedur tertulis untuk pengawasan selama-proses hendaklah dipatuhi. Prosedur tersebut hendaklah menjelaskan titik pengambilan sampel, frekuensi pengambilan sampel, jumlah sampel yang diambil, spesifikasi yang harus diperiksa dan batas penerimaan untuk tiap spesifikasi.
- 5.163 Di samping itu, pengawasan selama-proses hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada prosedur umum sebagai berikut:
- a) semua parameter produk, volume atau jumlah isi produk hendaklah diperiksa pada saat awal dan selama proses pengolahan atau pengemasan; dan
 - b) kemasan akhir hendaklah diperiksa selama proses pengemasan dengan selang waktu yang teratur untuk memastikan kesesuaiannya dengan spesifikasi dan memastikan semua komponen sesuai dengan yang ditetapkan dalam Prosedur Pengemasan Induk.
- 5.164 Selama proses pengolahan dan pengemasan bets hendaklah diambil sampel pada awal, tengah dan akhir proses oleh personel yang ditunjuk.

- 5.165 Hasil pengujian/pemeriksaan selama-proses hendaklah dicatat, dan dokumen tersebut hendaklah menjadi bagian dari Catatan Bets.
- 5.166 Spesifikasi pengawasan selama-proses hendaklah konsisten dengan spesifikasi produk. Spesifikasi tersebut hendaklah berasal dari hasil rata-rata proses sebelumnya yang diterima dan bila mungkin dari hasil estimasi variasi proses dan ditentukan dengan menggunakan metode statistis yang cocok bila ada.

BAHAN DAN PRODUK YANG DITOLAK, DIPULIHKAN DAN DIKEMBALIKAN

- 5.167 Bahan dan produk yang ditolak hendaklah diberi penandaan yang jelas dan disimpan terpisah di “area terlarang” (restricted area). Bahan atau produk tersebut hendaklah dikembalikan kepada pemasoknya atau, bila dianggap perlu, diolah ulang atau dimusnahkan. Langkah apa pun yang diambil hendaklah lebih dulu disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan dicatat.
- 5.168 Pengolahan ulang produk yang ditolak hendaklah merupakan suatu kekecualian. Hal ini hanya diperbolehkan jika mutu produk akhirnya tidak terpengaruh, bila spesifikasinya dipenuhi dan prosesnya dikerjakan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan dan disetujui setelah dilakukan evaluasi terhadap risiko yang mungkin timbul. Catatan pengolahan ulang hendaklah disimpan.
- 5.169 Pemulihan semua atau sebagian dari bets sebelumnya, yang memenuhi persyaratan mutu, dengan cara penggabungan ke dalam bets lain dari produk yang sama pada suatu tahap pembuatan obat, hendaklah diotorisasi sebelumnya. Pemulihan ini hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan setelah dilakukan evaluasi terhadap risiko yang mungkin terjadi, termasuk kemungkinan pengaruh terhadap masa edar produk. Pemulihan ini hendaklah dicatat.
- 5.170 Kebutuhan pengujian tambahan hendaklah dipertimbangkan oleh kepala Pengawasan Mutu terhadap produk hasil pengolahan ulang atau bets yang mendapat penambahan dari produk pulihan.

- 5.171 Bets yang mengandung produk pulihan hanya boleh diluluskan setelah semua bets asal produk pulihan yang bersangkutan telah dinilai dan dinyatakan memenuhi spesifikasi yang ditetapkan.

Produk Kembalian

- 5.172 Produk yang dikembalikan dari peredaran dan telah lepas dari pengawasan industri farmasi hendaklah dimusnahkan. Produk tersebut dapat dijual lagi, diberi label kembali atau dipulihkan ke bets berikut hanya bila tanpa keraguan mutunya masih memuaskan setelah dilakukan evaluasi secara kritis oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) sesuai prosedur tertulis. Evaluasi tersebut meliputi pertimbangan sifat produk, kondisi penyimpanan khusus yang diperlukan, kondisi dan riwayat produk serta lama produk dalam peredaran. Bilamana ada keraguan terhadap mutu, produk tidak boleh dipertimbangkan untuk didistribusikan atau dipakai lagi, walaupun pemrosesan ulang secara kimia untuk memperoleh kembali bahan aktif dimungkinkan. Tiap tindakan yang diambil hendaklah dicatat dengan baik.
- 5.173 Industri farmasi hendaklah menyiapkan prosedur untuk penahanan, penyelidikan dan pengujian produk kembalian serta pengambilan keputusan apakah produk kembalian dapat diproses ulang atau harus dimusnahkan setelah dilakukan evaluasi secara kritis. Berdasarkan hasil evaluasi, produk kembalian dapat dikategorikan sebagai berikut:
- a) produk kembalian yang masih memenuhi spesifikasi dan karena itu dapat dikembalikan ke dalam persediaan;
 - b) produk kembalian yang dapat diproses ulang; dan
 - c) produk kembalian yang tidak memenuhi spesifikasi dan tidak dapat diproses ulang.
- 5.174 Prosedur hendaklah mencakup:
- identifikasi dan catatan mutu produk kembalian;
 - penyimpanan produk kembalian dalam karantina;
 - penyelidikan, pengujian dan analisis produk kembalian oleh bagian Pengawasan Mutu;
 - evaluasi yang kritis sebelum manajemen mengambil keputusan apakah produk dapat diproses ulang atau tidak; dan

- pengujian tambahan terhadap persyaratan dari produk hasil pengolahan ulang.

5.175 Produk kembalian yang tidak dapat diolah ulang hendaklah dimusnahkan. Prosedur pemusnahan bahan atau pemusnahan produk yang ditolak hendaklah disiapkan. Prosedur ini hendaklah mencakup tindakan pencegahan terhadap kontaminasi lingkungan dan penyalahgunaan bahan atau produk oleh orang yang tidak mempunyai wewenang.

Dokumentasi

5.176 Penanganan produk kembalian dan tindak lanjutnya hendaklah didokumentasikan dan dilaporkan. Bila produk harus dimusnahkan, dokumentasi hendaklah mencakup berita acara pemusnahan yang diberi tanggal dan ditandatangani oleh personel yang melaksanakan dan personel yang menyaksikan pemusnahan.

KARANTINA DAN PENYERAHAN PRODUK JADI

5.177 Karantina produk jadi merupakan tahap akhir pengendalian sebelum penyerahan ke gudang dan siap untuk didistribusikan. Sebelum diluluskan untuk diserahkan ke gudang, pengawasan yang ketat hendaklah dilaksanakan untuk memastikan produk dan catatan pengemasan bets memenuhi semua spesifikasi yang ditentukan.

5.178 Prosedur tertulis hendaklah mencantumkan cara transfer produk jadi ke area karantina, cara penyimpanan sambil menunggu pelulusan, persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh pelulusan, dan cara transfer selanjutnya ke gudang produk jadi.

5.179 Selama menunggu pelulusan dari bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), seluruh bets/lot yang sudah dikemas hendaklah ditahan dalam status karantina.

5.180 Kecuali sampel untuk pengawasan mutu, tidak boleh ada produk yang diambil dari suatu bets/lot selama produk tersebut masih ditahan di area karantina.

- 5.181 Area karantina hendaklah merupakan area terbatas hanya bagi personel yang benar-benar diperlukan untuk bekerja atau diberi wewenang untuk masuk ke area tersebut.
- 5.182 Produk jadi yang memerlukan kondisi penyimpanan khusus hendaklah diberi penandaan tepat yang menyatakan kondisi penyimpanan yang diperlukan, dan produk tersebut hendaklah disimpan di area karantina di bawah kondisi yang sesuai.
- 5.183 Pelulusan akhir produk hendaklah didahului dengan penyelesaian yang memuaskan dari paling tidak hal sebagai berikut:
- a) produk memenuhi persyaratan mutu dalam semua spesifikasi pengolahan dan pengemasan;
 - b) sampel pertinggal dari kemasan yang dipasarkan dalam jumlah yang mencukupi untuk pengujian di masa mendatang;
 - c) pengemasan dan penandaan memenuhi semua persyaratan sesuai hasil pemeriksaan oleh bagian Pengawasan Mutu;
 - d) rekonsiliasi bahan pengemas cetak dan bahan cetak dapat diterima; dan
 - e) produk jadi yang diterima di area karantina sesuai dengan jumlah yang tertera pada dokumen penyerahan barang.
- 5.184 Setelah pelulusan suatu bets/lot oleh bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), produk tersebut hendaklah disimpan sebagai stok yang dapat digunakan sesuai ketentuan yang telah ditetapkan oleh industri farmasi. Untuk sistem manual, produk dapat dipindahkan dari area karantina ke gudang produk jadi.
- 5.185 Sewaktu menerima produk jadi, personel gudang hendaklah mencatat pemasukan bets tersebut ke dalam kartu stok yang bersangkutan.

CATATAN PENGENDALIAN PENGIRIMAN OBAT

- 5.186 Sistem distribusi hendaklah didesain sedemikian rupa untuk memastikan produk yang pertama masuk didistribusikan lebih dahulu.

- 5.187 Sistem distribusi hendaklah menghasilkan catatan sedemikian rupa sehingga distribusi tiap bets/lot obat dapat segera diketahui untuk mempermudah penyelidikan atau penarikan jika diperlukan.
- 5.188 Prosedur tertulis mengenai distribusi obat hendaklah dibuat dan dipatuhi.
- 5.189 Penyimpangan terhadap konsep *first-in first-out* (FIFO) atau *first-expire first-out* (FEFO) hendaklah hanya diperbolehkan untuk jangka waktu yang pendek dan hanya atas persetujuan manajemen yang bertanggung jawab.

PENYIMPANAN BAHAN AWAL, BAHAN PENGEMAS, PRODUK ANTARA, PRODUK RUAHAN DAN PRODUK JADI

- 5.190 Semua bahan dan produk hendaklah disimpan secara rapi dan teratur untuk mencegah risiko kecampurbauran atau kontaminasi serta memudahkan pemeriksaan dan pemeliharaan.
- 5.191 Semua bahan dan produk hendaklah disimpan secara rapi dan teratur untuk mencegah risiko kecampurbauran atau kontaminasi serta memudahkan pemeriksaan dan sekelilingnya.
- 5.192 Bahan dan produk hendaklah disimpan dengan kondisi lingkungan yang sesuai. Penyimpanan yang memerlukan kondisi khusus hendaklah disediakan.
- 5.193 Kondisi penyimpanan obat dan bahan hendaklah sesuai dengan yang tertera pada penandaan berdasarkan hasil uji stabilitas.
- 5.194 Data pemantauan suhu hendaklah tersedia untuk dievaluasi. Alat yang dipakai untuk pemantauan hendaklah diperiksa pada selang waktu yang telah ditentukan dan hasil pemeriksaan hendaklah dicatat dan disimpan. Semua catatan pemantauan hendaklah disimpan untuk jangka waktu paling tidak sama dengan umur bahan atau produk yang bersangkutan ditambah 1 tahun, atau sesuai dengan peraturan pemerintah. Pemetaan suhu hendaklah dapat menunjukkan suhu sesuai batas spesifikasi di

semua area fasilitas penyimpanan. Disarankan agar alat pemantau suhu diletakkan di area yang paling sering menunjukkan fluktuasi suhu.

- 5.195 Penyimpanan di luar gedung diperbolehkan untuk bahan yang dikemas dalam wadah yang kedap (misalnya drum logam) dan mutunya tidak terpengaruh oleh suhu atau kondisi lain.
- 5.196 Kegiatan pergudangan hendaklah terpisah dari kegiatan lain.
- 5.197 Semua penyerahan ke area penyimpanan, termasuk kembalian, hendaklah didokumentasikan dengan baik.
- 5.198 Tiap bets bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang disimpan di area gudang hendaklah mempunyai kartu stok. Kartu stok tersebut hendaklah secara berkala direkonsiliasi dan bila ditemukan perbedaan hendaklah dicatat dan dijustifikasi bila jumlah yang disetujui untuk pemakaian berbeda dari jumlah pada saat penerimaan atau pengiriman. Hal ini hendaklah didokumentasikan dengan penjelasan tertulis.

Penyimpanan Bahan Awal dan Bahan Pengemas

- 5.199 Pemisahan secara fisik atau cara lain yang tervalidasi (misalnya cara elektronik) hendaklah disediakan untuk penyimpanan bahan atau produk yang ditolak, kedaluwarsa, ditarik dari peredaran atau kembalian. Bahan atau produk, dan area penyimpanan tersebut hendaklah diberi identitas yang tepat.
- 5.200 Semua bahan awal dan bahan pengemas yang diserahkan ke area penyimpanan hendaklah diperiksa kebenaran identitas, kondisi wadah dan tanda pelulusan oleh bagian Pengawasan Mutu.
- 5.201 Bila identitas atau kondisi wadah bahan awal atau bahan pengemas diragukan atau tidak sesuai dengan persyaratan identitas atau kondisinya, wadah tersebut hendaklah dikirim ke area karantina. Selanjutnya pihak Pengawasan Mutu hendaklah menentukan status bahan tersebut.

- 5.202 Bahan awal dan bahan pengemas yang ditolak tidak boleh disimpan bersama-sama dengan bahan yang sudah diluluskan, tapi dalam area khusus yang diperuntukkan bagi bahan yang ditolak.
- 5.203 Bahan cetak hendaklah disimpan di “area penyimpanan terbatas” (*restricted storage area*) dan penyerahan di bawah supervisi yang ketat.
- 5.204 Stok tertua bahan awal dan bahan pengemas dan yang mempunyai tanggal kedaluwarsa paling dekat hendaklah digunakan terlebih dahulu (prinsip FIFO dan FEFO).
- 5.205 Bahan awal dan bahan pengemas hendaklah diuji ulang terhadap identitas, kekuatan, mutu dan kemurnian, sesuai kebutuhan, misal: setelah disimpan lama, atau terpapar ke udara, panas atau kondisi lain yang mungkin berdampak buruk terhadap mutu.

Penyimpanan Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk jadi

- 5.206 Produk antara dan produk ruahan hendaklah disimpan di bawah kondisi yang tepat.
- 5.207 Tiap penerimaan hendaklah diperiksa untuk memastikan bahwa bahan yang diterima sesuai dengan dokumen pengiriman.
- 5.208 Tiap wadah produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang diserahkan ke area penyimpanan hendaklah diperiksa kesesuaian identitas dan kondisi wadah.
- 5.209 Bila identitas atau kondisi wadah produk antara, produk ruahan dan produk jadi diragukan atau tidak sesuai dengan persyaratan identitas atau kondisinya, wadah tersebut hendaklah dikirim ke area karantina. Selanjutnya pihak Pengawasan Mutu hendaklah menentukan status produk tersebut.

KETERBATASAN PASOKAN PRODUK AKIBAT KENDALA PROSES PEMBUATAN

- 5.210 Industri farmasi atau pemilik Izin Edar hendaklah melapor kepada otoritas terkait dalam waktu yang tepat, setiap kendala dalam kegiatan pembuatan yang dapat mengakibatkan keterbatasan/ketergangguan pasokan. Otoritas terkait yang dimaksud adalah Kementerian Kesehatan dan Badan POM.

BAB 6

CARA PENYIMPANAN DAN PENGIRIMAN OBAT YANG BAIK

PRINSIP

Penyimpanan dan pengiriman adalah bagian yang penting dalam kegiatan dan manajemen rantai pemasokan obat yang terintegrasi. Dokumen ini menetapkan langkah-langkah yang tepat untuk membantu pemenuhan tanggung jawab bagi semua yang terlibat dalam kegiatan pengiriman dan penyimpanan produk. Dokumen ini memberikan pedoman bagi penyimpanan dan pengiriman produk jadi dari Industri Farmasi ke distributor. Aneks ini harus mengacu kepada Bab – Bab terkait di dalam Pedoman CPOB.

UMUM

- 6.1 Jika gudang industri farmasi bertindak juga sebagai pusat distribusi produk ke fasilitas distribusi, fasilitas pelayanan kefarmasian dan fasilitas pelayanan kesehatan, hendaklah industri farmasi juga menerapkan dan memenuhi pedoman Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB).
- 6.2 Mutu obat dapat dipengaruhi oleh kekurangan pengendalian yang diperlukan terhadap kegiatan selama proses penyimpanan dan pengiriman. Lebih lanjut, belum ditekankan keperluan akan pembuatan, pengembangan dan pemeliharaan prosedur penyimpanan dan pengiriman obat, serta pengendalian kegiatan proses distribusi. Tujuan pedoman ini adalah untuk membantu dalam menjamin mutu dan integritas obat selama proses penyimpanan dan pengiriman obat.
- 6.3 Untuk menjaga mutu awal obat, semua kegiatan dalam penyimpanan dan pengirimannya hendaklah dilaksanakan sesuai prinsip CPOB dan CDOB.

PERSONALIA

- 6.4 Semua personel yang terlibat dalam kegiatan penyimpanan dan pengiriman hendaklah dilatih dalam semua persyaratan dalam Aneks ini dan hendaklah mampu memenuhi persyaratan tersebut.

- 6.5 Personel kunci yang terlibat dalam penyimpanan dan pengiriman obat hendaklah memiliki kemampuan dan pengalaman yang sesuai dengan tanggung jawab mereka untuk memastikan bahwa obat disimpan dan dikirimkan dengan tepat.
- 6.6 Prosedur dan kondisi kerja bagi karyawan, termasuk karyawan kontrak dan karyawan temporer, serta personel lain yang mempunyai akses pada obat harus dirancang dan dijaga untuk membantu meminimalkan kemungkinan produk jatuh ke pihak yang berwenang.
- 6.7 Kode praktik dan prosedur disiplin hendaklah diterapkan untuk mencegah dan menangani situasi di mana personel yang terlibat dalam penyimpanan dan pengiriman obat diduga atau terbukti terlibat didalam penyalahgunaan dan/atau pencurian.

ORGANISASI DAN MANAJEMEN

- 6.8 Bagian gudang hendaklah termasuk dalam struktur organisasi industri farmasi. Tanggung jawab, kewenangan dan hubungan timbal-balik semua personel hendaklah ditunjukkan dengan jelas.
- 6.9 Tiap personel tidak boleh dibebani tanggung jawab yang berlebihan untuk menghindari risiko terhadap mutu produk.
- 6.10 Hendaklah tersedia aturan untuk memastikan bahwa manajemen dan personel tidak mempunyai konflik kepentingan dalam aspek komersial, politik, keuangan dan tekanan lain yang dapat memengaruhi mutu pelayanan yang diberikan.
- 6.11 Tanggung jawab dan kewenangan tiap personel hendaklah didefinisikan secara jelas dalam uraian tugas tertulis dan dipahami oleh personel terkait.
- 6.12 Hendaklah tersedia prosedur keselamatan yang berkaitan dengan semua aspek yang relevan, misal, keamanan personel dan sarana, perlindungan lingkungan dan integritas produk.

MANAJEMEN MUTU

- 6.13 Jika dilakukan transaksi secara elektronik, hendaklah tersedia sistem yang memadai dan prosedur yang jelas untuk menjamin ketertelusuran dan kepastian mutu obat.
- 6.14 Hendaklah tersedia prosedur pelulusan obat yang disetujui untuk memastikan bahwa obat dijual dan didistribusikan hanya kepada distributor dan/atau sarana yang berwenang.
- 6.15 Hendaklah dibuat prosedur dan catatan tertulis untuk memastikan ketertelusuran distribusi produk.
- 6.16 Prosedur tetap harus tersedia untuk semua pekerjaan administratif dan teknis yang dilakukan.

BANGUNAN-FASILITAS PENYIMPANAN

Area Penyimpanan

- 6.17 Obat hendaklah ditangani dan disimpan dengan cara yang sesuai untuk mencegah kontaminasi, kecampurbauran dan kontaminasi silang.
- 6.18 Area penyimpanan hendaklah diberikan pencahayaan yang memadai sehingga semua kegiatan dapat dilakukan secara akurat dan aman.

Rotasi dan Pengendalian Stok

- 6.19 Hendaklah dilakukan rekonsiliasi stok secara berkala dengan membandingkan jumlah persediaan (stok) sebenarnya dengan yang tercatat.

- 6.20 Semua perbedaan stok yang signifikan hendaklah diinvestigasi untuk memastikan bahwa tidak ada kecampur-bauran karena kelalaian, kesalahan pengeluaran dan/atau penyalahgunaan obat.

PENERIMAAN

- 6.21 Hendaklah dilakukan pemeriksaan jumlah produk pada saat penerimaan untuk memastikan jumlah yang diterima sesuai dengan jumlah yang tercantum dalam catatan penyerahan dari produksi.
- 6.22 Obat yang membutuhkan penyimpanan khusus (misal: narkotik, psikotropik, prekursor dan produk dengan suhu penyimpanan tertentu) hendaklah segera diidentifikasi dan segera ditempatkan sesuai prosedur tertulis.

KONDISI PENYIMPANAN DAN TRANSPORTASI

Pemantauan Kondisi Penyimpanan dan Transportasi

- 6.23 Industri farmasi hendaklah menginformasikan semua kondisi penyimpanan dan pengangkutan yang sesuai kepada pihak yang bertanggung jawab atas transportasi obat. Perusahaan yang mengangkut harus menjamin kepatuhan terhadap ketentuan ini.
- 6.24 Catatan pemantauan suhu hendaklah tersedia sesuai dengan Butir 6.194 Bab 6 Produksi.
- 6.25 Obat hendaklah disimpan dan diangkut dengan memenuhi prosedur sedemikian hingga kondisi suhu dan kelembaban relatif yang tepat dipertahankan, misal menggunakan cold chain untuk produk yang tidak tahan panas. Penyimpanan dan pengangkutan produk yang tidak tahan panas dapat mengacu pada dokumen *WHO Model Guidance for the Storage and Transport of Time and Temperature-Sensitive Pharmaceutical Products* atau pedoman internasional lain yang setara.
- 6.26 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk melakukan investigasi dan penanganan terhadap penyimpangan persyaratan penyimpanan, misal penyimpangan suhu.

Kendaraan dan Perlengkapan

- 6.27 Kendaraan dan perlengkapan yang digunakan untuk mengangkut, menyimpan atau menangani obat hendaklah sesuai dengan penggunaannya dan dilengkapi dengan tepat untuk mencegah pemaparan produk terhadap kondisi yang dapat memengaruhi stabilitas produk dan keutuhan kemasan, serta mencegah semua jenis kontaminasi.
- 6.28 Rancangan dan penggunaan kendaraan dan perlengkapan harus bertujuan untuk meminimalkan risiko kesalahan dan memungkinkan pembersihan dan/atau pemeliharaan yang efektif untuk menghindari kontaminasi, penumpukan debu atau kotoran dan/atau efek merugikan terhadap obat yang didistribusikan.
- 6.29 Jika memungkinkan, hendaklah digunakan kendaraan dan perlengkapan tersendiri untuk menangani obat.
- 6.30 Alat untuk memantau kondisi di dalam kendaraan dan wadah pengiriman, misal suhu dan kelembaban, hendaklah dikalibrasi.
- 6.31 Kendaraan dan wadah pengiriman hendaklah mempunyai kapasitas yang memadai untuk penempatan secara teratur berbagai kategori obat selama transportasi.
- 6.32 Hendaklah tersedia tindakan pengamanan untuk mencegah pihak yang tidak berwenang masuk dan/atau merusak kendaraan dan/atau perlengkapan, serta mencegah pencurian atau penggelapan.

Wadah Pengiriman dan Pelabelan

- 6.33 Seluruh obat hendaklah disimpan dan dikirimkan dalam wadah pengiriman yang tidak mengakibatkan efek merugikan terhadap mutu

produk, dan memberikan perlindungan yang memadai terhadap pengaruh eksternal, termasuk kontaminasi.

- 6.34 Label wadah pengiriman tidak perlu mencantumkan deskripsi lengkap mengenai identitas isinya (untuk menghalangi pencurian), namun hendaklah tetap mencantumkan informasi yang memadai mengenai kondisi penanganan dan penyimpanan serta tindakan yang diperlukan untuk menjamin penanganan yang tepat.
- 6.35 Jika pengiriman obat di luar pengendalian sistem manajemen industri farmasi, hendaklah diberi label yang mencantumkan nama dan alamat industri farmasi, kondisi transportasi khusus dan ketentuan lain yang dipersyaratkan termasuk simbol-simbol keamanan. Lihat ketentuan CDOB.
- 6.36 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk penanganan wadah pengiriman yang rusak dan/atau pecah. Perhatian khusus hendaklah diberikan terhadap wadah penyimpanan yang berisi produk yang mempunyai potensi bahaya.

Pengiriman

- 6.37 Pengiriman dan transportasi obat hendaklah dimulai hanya setelah menerima pesanan resmi atau rencana penggantian produk yang resmi dan didokumentasikan.
- 6.38 Hendaklah dibuat catatan pengiriman obat dan minimal meliputi informasi berikut:
- a) tanggal pengiriman;
 - b) nama dan alamat perusahaan transportasi;
 - c) nama, alamat dan status penerima (misal apotek, rumah sakit, klinik);
 - d) deskripsi produk, mencakup nama, bentuk sediaan dan kekuatan (jika tersedia);
 - e) jumlah produk, misal jumlah wadah dan jumlah produk per wadah;
 - f) nomor bets dan tanggal kedaluwarsa;
 - g) kondisi transportasi dan penyimpanan yang ditetapkan; dan

h) nomor unik untuk order pengiriman.

Lihat ketentuan CDOB.

- 6.39 Catatan pengiriman hendaklah berisi informasi yang cukup untuk menjamin ketertelusuran dan mempermudah penarikan obat jika diperlukan.
- 6.40 Cara transportasi, termasuk kendaraan yang digunakan, hendaklah dipilih dengan hati-hati, dengan mempertimbangkan semua kondisi, termasuk iklim dan variasi cuaca.
- 6.41 Hendaklah dilakukan validasi pengiriman untuk membuktikan bahwa seluruh kondisi penyimpanan terpenuhi pada seluruh rantai distribusi.
- 6.42 Obat tidak boleh dipasok setelah tanggal kedaluwarsa, atau mendekati tanggal kedaluwarsa.
- 6.43 Transportasi dan produk transit, apabila gudang industri farmasi bertindak juga sebagai pusat pengiriman kepada pelanggan, maka industri farmasi hendaklah juga memenuhi ketentuan CDOB.

DOKUMENTASI

- 6.44 Hendaklah tersedia prosedur dan catatan tertulis yang mendokumentasikan seluruh kegiatan yang berhubungan dengan penyimpanan dan pengiriman obat, termasuk semua tanda terima dan hal terkait yang dapat diterapkan. Nama penerima produk tersebut hendaklah tercantum dalam semua terkait.
- 6.45 Hendaklah tersedia mekanisme untuk melakukan transfer informasi, baik informasi mengenai mutu atau regulasi antara industri farmasi dan pelanggan maupun transfer informasi kepada Badan POM sesuai persyaratan.
- 6.46 Catatan yang terkait dengan penyimpanan dan distribusi obat hendaklah disimpan dan dengan mudah tersedia jika diminta oleh Badan POM sesuai dengan CPOB.

- 6.47 Catatan permanen, baik tertulis maupun elektronik, hendaklah tersedia untuk tiap produk yang disimpan yang mengindikasikan kondisi penyimpanan yang direkomendasikan, semua tindakan pencegahan yang harus diamati. Persyaratan Farmakope dan peraturan lain yang berlaku tentang label dan kemasan/wadah pengiriman hendaklah selalu dipatuhi.
- 6.48 Apabila catatan dibuat dan disimpan secara elektronik, hendaklah tersedia *backup* untuk mencegah kehilangan data.

KELUHAN

- 6.49 Semua keluhan dan informasi lain tentang kemungkinan kerusakan dan kemungkinan pemalsuan obat hendaklah dikaji dengan seksama sesuai dengan prosedur tertulis mengenai tindakan yang perlu dilakukan, termasuk tindakan penarikan obat jika diperlukan.

KEGIATAN KONTRAK

- 6.50 Tiap kegiatan yang terkait dengan penyimpanan dan pengiriman obat yang didelegasikan kepada orang atau sarana lain hendaklah dilaksanakan sesuai kontrak tertulis yang disetujui oleh pemberi dan penerima kontrak tersebut.
- 6.51 Kontrak tersebut hendaklah menegaskan tanggung jawab masing-masing pihak, termasuk ketaatan terhadap prinsip-prinsip CDOB.
- 6.52 Tiap penerima kontrak hendaklah memenuhi ketentuan yang tercantum dalam Pedoman CDOB tersebut tersebut.
- 6.53 Dalam kondisi tertentu, subkontrak diperbolehkan jika ada persetujuan tertulis dari pemberi kontrak.
- 6.54 Penerima kontrak hendaklah diaudit secara berkala.

BAB 7

PENGAWASAN MUTU

PRINSIP

Bab ini hendaklah dibaca bersama dengan semua Butir Pedoman CPOB yang relevan.

Pengawasan Mutu mencakup pengambilan sampel, spesifikasi, pengujian serta termasuk pengaturan, dokumentasi dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa semua pengujian yang relevan telah dilakukan, dan bahan tidak diluluskan untuk dipakai atau produk diluluskan untuk dijual, sampai mutunya telah dibuktikan persyaratannya.

Pengawasan Mutu tidak terbatas pada kegiatan laboratorium, tapi juga harus terlibat dalam semua keputusan yang terkait dengan mutu produk. Ketidaktergantungan Pengawasan Mutu dari Produksi dianggap hal yang fundamental agar Pengawasan Mutu dapat melakukan kegiatan dengan benar.

UMUM

- 7.1 Tiap pemegang Izin Industri Farmasi hendaklah mempunyai Bagian Pengawasan Mutu. Bagian ini harus independen dari bagian lain dan di bawah tanggung jawab dan wewenang seorang dengan kualifikasi dan pengalaman yang sesuai, yang membawahi satu atau beberapa laboratorium. Sarana yang memadai hendaklah tersedia untuk memastikan bahwa segala kegiatan Pengawasan Mutu dilaksanakan dengan efektif dan dapat diandalkan.

- 7.2 Tugas utama kepala bagian Pengawasan Mutu dijelaskan pada Bab 2 Personalia. Bagian Pengawasan Mutu secara keseluruhan juga mempunyai tanggung jawab, antara lain adalah membuat, memvalidasi dan menerapkan semua prosedur pengawasan mutu, mengawasi pengendalian sampel pembandingan dan/atau sampel pertinggal dari bahan dan produk bila perlu, memastikan kebenaran label pada wadah bahan dan produk, memastikan pelaksanaan pemantauan stabilitas produk, ikut serta dalam investigasi keluhan yang terkait dengan mutu produk,

dll. Semua kegiatan tersebut hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur tertulis, dan dicatat di mana perlu.

- 7.3 Penilaian produk jadi hendaklah mencakup semua faktor yang terkait, termasuk kondisi produksi, hasil pengujian selama-proses, evaluasi dokumen produksi (termasuk pengemasan), sesuai dengan Spesifikasi Produk jadi dan pemeriksaan produk dalam kemasan akhir.
- 7.4 Personel Pengawasan Mutu hendaklah memiliki akses ke area produksi untuk pengambilan sampel dan penyelidikan yang sesuai.

CARA BERLABORATORIUM PENGAWASAN MUTU YANG BAIK

- 7.5 Bangunan dan fasilitas Laboratorium Pengawasan Mutu hendaklah memenuhi persyaratan umum dan khusus untuk Pengawasan Mutu yang disebutkan pada Bab 3 Bangunan-Fasilitas. Peralatan laboratorium tidak boleh dipindah-pindahkan di antara area berisiko tinggi untuk menghindari kontaminasi silang Khusus laboratorium mikrobiologi hendaklah diatur sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang.
- 7.6 Personel, bangunan dan fasilitas serta peralatan laboratorium hendaklah sesuai dengan jenis dan skala kegiatan pembuatan. Penggunaan laboratorium luar - sesuai dengan ketentuan yang tercantum dalam Bab 11 Kegiatan Alih Daya, dapat diterima untuk hal tertentu, namun hal ini hendaklah didokumentasikan dalam catatan Pengawasan Mutu.

Dokumentasi

- 7.7 Dokumentasi laboratorium hendaklah mengikuti prinsip yang diuraikan dalam Bab 10 Dokumentasi. Bagian penting dokumentasi yang berkaitan dengan Pengawasan Mutu berikut ini hendaklah tersedia di bagian Pengawasan Mutu:
- spesifikasi;
 - prosedur yang menjelaskan cara pengambilan sampel, pengujian, catatan (termasuk lembar kerja pengujian/analisis dan/atau buku catatan laboratorium), terdokumentasi dan terverifikasi;

- prosedur dan catatan kalibrasi/kualifikasi instrumen serta perawatan peralatan;
- prosedur penyelidikan terhadap Hasil Uji di Luar Spesifikasi (HULS) dan Hasil Uji di Luar Tren (HULT);
- laporan pengujian dan/atau sertifikat analisis;
- data pemantauan lingkungan, (udara, air dan sarana penunjang lain) bila perlu; dan
- catatan validasi metode analisis, bila perlu.

- 7.8 Revisi berkala terhadap spesifikasi diperlukan untuk memenuhi persyaratan yang diuraikan di dalam edisi farmakope nasional terakhir atau kompendial lain.
- 7.9 Semua dokumentasi Pengawasan Mutu yang terkait dengan catatan bets hendaklah disimpan, mengikuti ketentuan dalam Bab 10 Dokumentasi tentang penyimpanan dokumentasi bets.
- 7.10 Untuk beberapa jenis data (misal hasil uji analisis, hasil nyata, pemantauan lingkungan) hendaklah didokumentasikan sedemikian rupa untuk memungkinkan pelaksanaan evaluasi tren. Hasil Uji di Luar Tren atau Hasil Uji di Luar Spesifikasi hendaklah ditangani dan diselidiki.
- 7.11 Di samping informasi yang merupakan bagian dari dokumentasi bets, data asli lain seperti buku catatan laboratorium dan/atau rekaman hendaklah disimpan dan tersedia.

PENGAMBILAN SAMPEL

- 7.12 Kegiatan pengambilan sampel hendaklah dilaksanakan dan dicatat sesuai dengan prosedur tertulis yang telah disetujui yang menguraikan:
- metode pengambilan sampel;
 - peralatan yang digunakan;
 - jumlah sampel yang harus diambil;
 - instruksi untuk semua pembagian sampel yang diperlukan;
 - tipe dan kondisi wadah sampel yang digunakan;

- penandaan wadah yang disampling;
- semua tindakan khusus yang harus diperhatikan, terutama yang berkaitan dengan pengambilan sampel bahan steril atau berbahaya;
- kondisi penyimpanan; dan
- prosedur pembersihan dan penyimpanan alat pengambil sampel.

7.13 Sampel hendaklah mewakili betas bahan atau produk yang sampelnya diambil. Sampel lain dapat diambil untuk memantau bagian proses berkondisi terkritis (misal, awal atau akhir suatu proses). Rencana pengambilan sampel hendaklah dijustifikasi dengan benar dan berdasarkan pendekatan manajemen risiko.

7.14 Tiap wadah sampel hendaklah diberi label yang menjelaskan isi, disertai nomor betas, tanggal pengambilan sampel dan wadah yang diambil sampelnya. Kegiatan ini hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko ketercampurbauran dan melindungi sampel dari kondisi penyimpanan yang merugikan.

7.15 Ketentuan lebih lanjut mengenai sampel pembanding dan sampel pertinggal dijelaskan dalam Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal.

Personalia

7.16 Personel yang mengambil sampel hendaklah menerima pelatihan awal dan reguler dengan disiplin yang relevan dalam pengambilan sampel yang benar. Pelatihan ini hendaklah mencakup:

- rencana pengambilan sampel;
- prosedur pengambilan sampel;
- teknik dan peralatan untuk pengambilan sampel;
- risiko kontaminasi silang;
- tindakan pencegahan yang dilakukan sehubungan dengan zat yang tidak stabil dan/atau steril;
- kepentingan mempertimbangkan tampilan visual bahan, wadah dan label; dan
- kepentingan mencatat keadaan tak terduga atau tidak biasa.

Bahan Awal

- 7.17 Identitas suatu bets bahan awal biasanya hanya dapat dipastikan apabila sampel diambil dari tiap wadah dan dilakukan uji identitas terhadap tiap sampel. Pengambilan sampel boleh dilakukan terhadap sebagian dari jumlah keseluruhan wadah bila telah tersedia prosedur tervalidasi yang menjamin bahwa tidak satu pun wadah bahan awal yang keliru diidentifikasi pada labelnya.
- 7.18 Validasi tersebut hendaklah mencakup minimal aspek – aspek berikut:
- a) sifat dan status industri pembuat dan pemasok serta pemahaman mereka tentang ketentuan CPOB pada industri farmasi;
 - b) sistem Pemastian Mutu industri pembuat bahan awal;
 - c) kondisi pembuatan pada saat bahan awal tersebut diproduksi dan diperiksa; dan
 - d) sifat bahan awal dan produk jadi yang akan menggunakan bahan awal tersebut.

Dengan pengaturan seperti pada kondisi di atas, dimungkinkan suatu prosedur tervalidasi yang mengecualikan keharusan pengujian identitas bagi tiap wadah bahan awal dapat diterima untuk:

- a) bahan awal yang berasal dari industri yang hanya membuat satu bahan; dan
- b) bahan awal diterima langsung dari industri pembuat atau dalam wadah tertutup asli dari industri pembuat yang telah dibuktikan keandalannya dan telah diaudit secara berkala oleh Sistem Pemastian Mutu dari industri farmasi atau suatu badan terakreditasi.

Adalah tidak mungkin suatu prosedur dapat divalidasi secara memuaskan dalam hal:

- a) bahan awal yang dipasok oleh perantara misal broker, di mana pabrik pembuat tidak dikenal atau tidak diaudit; dan
- b) bahan awal digunakan untuk produk parenteral.

Bahan Pengemas

- 7.19 Pola pengambilan sampel bahan pengemas hendaklah setidaknya memerhatikan hal berikut: jumlah yang diterima, mutu yang dipersyaratkan, sifat bahan (misalnya bahan pengemas primer, dan/atau bahan pengemas cetak), metode produksi dan pengetahuan tentang pelaksanaan sistem Pemastian Mutu di pabrik pembuat bahan pengemas berdasarkan audit. Jumlah sampel yang diambil hendaklah ditentukan secara statistik dan disebutkan dalam pola pengambilan sampel.

Kegiatan Pengambilan Sampel

- 7.20 Pengambilan sampel hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi atau efek lain yang berpengaruh tidak baik terhadap mutu. Wadah yang diambil sampelnya hendaklah diberi label yang mencantumkan antara lain isi wadah, nomor bets, tanggal pengambilan sampel dan tanda bahwa sampel diambil dari wadah tersebut. Wadah hendaklah ditutup rapat kembali setelah pengambilan sampel.
- 7.21 Semua alat pengambil sampel dan wadah sampel hendaklah terbuat dari bahan yang inert dan dijaga kebersihannya.
- 7.22 Instruksi pengambilan sampel hendaklah mencakup :
- metode dan pola pengambilan sampel;
 - peralatan yang digunakan;
 - jumlah sampel yang diambil;
 - instruksi pembagian sampel sesuai kebutuhan;
 - jenis wadah sampel yang harus digunakan, yakni apakah untuk pengambilan sampel secara aseptik atau normal;
 - identitas wadah yang diambil sampelnya;
 - peringatan khusus yang harus diperhatikan terutama yang berkaitan dengan pengambilan sampel bahan steril atau berbahaya;
 - kondisi penyimpanan; dan
 - instruksi tentang cara pembersihan dan penyimpanan alat pengambil sampel.

7.23 Tiap wadah sampel hendaklah diberi label yang menunjukkan:

- nama bahan yang disampel;
- nomor bets atau lot;
- nomor wadah yang diambil sampelnya;
- tanda tangan petugas yang mengambil sampel; dan
- tanggal pengambilan sampel.

7.24 Sebelum dan setelah tiap pemakaian, alat pengambil sampel hendaklah dibersihkan, jika perlu disterilkan, dan disimpan secara terpisah dari alat laboratorium lain.

7.25 Pada saat pengambilan sampel hendaklah dilakukan pencegahan agar tidak terjadi pencemaran atau kecampur-bauran terhadap atau oleh bahan yang diambil sampelnya. Semua alat pengambil sampel yang bersentuhan dengan bahan hendaklah bersih. Perhatian khusus mungkin diperlukan untuk penanganan bahan yang berbahaya atau berpotensi tinggi.

PENGUJIAN

7.26 Metode analisis hendaklah divalidasi. Laboratorium yang menggunakan metode analisis tanpa melakukan validasi awal, hendaklah melakukan verifikasi kesesuaian metode analisis tersebut. Semua kegiatan pengujian yang diuraikan dalam Izin Edar obat hendaklah dilaksanakan menurut metode disetujui.

7.27 Hasil pengujian yang diperoleh hendaklah dicatat. Hasil pengujian terhadap atribut mutu kritis hendaklah dibuat tren dan dicek untuk memastikan bahwa masing-masing konsisten satu dengan yang lain. Semua kalkulasi hendaklah diperiksa dengan kritis.

7.28 Pengujian yang dilakukan hendaklah dicatat dan catatannya hendaklah mencakup paling sedikit data sebagai berikut:

- a) nama bahan atau produk dan, di mana perlu, bentuk sediaan;
- b) nomor bets dan, di mana relevan, pembuat dan/atau pemasok;

- c) rujukan spesifikasi dan prosedur pengujian yang relevan;
- d) hasil pengujian, termasuk pengamatan dan kalkulasi, dan acuan kepada semua sertifikat analisis;
- e) tanggal pengujian;
- f) paraf personel yang melaksanakan pengujian;
- g) paraf personel yang melakukan verifikasi terhadap pengujian dan kalkulasi, di mana perlu;
- h) pernyataan pelulusan atau penolakan (atau keputusan status lain) yang jelas dan tanda tangan personel yang bertanggung jawab yang dilengkapi dengan tanggal; dan
- i) rujukan peralatan yang digunakan.

7.29 Semua pengawasan selama-proses, termasuk yang dilakukan dalam area produksi oleh personel produksi, hendaklah dilaksanakan menurut metode yang disetujui kepala Pengawasan Mutu dan hasilnya dicatat.

7.30 Perhatian khusus hendaklah diberikan pada mutu pereaksi, larutan, alat gelas, baku pembanding dan media perbenihan. Hal tersebut hendaklah disiapkan dan dikendalikan sesuai dengan prosedur tertulis. Tingkat pengendalian hendaklah sepadan dengan penggunaannya dan data stabilitas yang ada.

7.31 Baku pembanding hendaklah dibuat sesuai peruntukannya. Kualifikasi dan sertifikasi baku pembanding, hendaklah dinyatakan dengan jelas dan didokumentasikan. Apabila tersedia baku pembanding kompendial yang berasal dari sumber resmi, sebaiknya digunakan sebagai baku pembanding primer kecuali telah dijustifikasi (penggunaan baku pembanding sekunder diperbolehkan setelah ketertelusuran terhadap baku pembanding primer telah dibuktikan dan didokumentasikan). Baku pembanding kompendia ini hendaklah digunakan untuk tujuan yang dijelaskan dalam monografi kecuali jika lain ditentukan oleh Badan POM.

7.32 Pereaksi, larutan, baku pembanding dan media perbenihan hendaklah ditandai dengan tanggal pembuatan dan tanggal dibuka dan tanda tangan personel pembuat. Tanggal kedaluwarsa pereaksi dan media perbenihan hendaklah dicantumkan pada label, juga kondisi penyimpanan tertentu. Selain itu, untuk larutan volumetris, tanggal standardisasi dan faktor terakhir hendaklah ditunjukkan.

- 7.33 Bila perlu, tanggal penerimaan tiap bahan yang digunakan untuk kegiatan pengujian (misal, pereaksi, larutan dan baku pembanding) hendaklah tercantum pada wadah. Prosedur penggunaan dan penyimpanan hendaklah diikuti. Dalam hal tertentu perlu dilakukan uji identifikasi dan/atau pengujian lain untuk bahan pereaksi pada waktu penerimaan atau sebelum penggunaan.
- 7.34 Media perbenihan hendaklah dibuat sesuai dengan persyaratan pembuat media kecuali jika dijustifikasi secara ilmiah. Kinerja semua media perbenihan hendaklah diverifikasi sebelum digunakan. Baik kontrol positif maupun kontrol negatif hendaklah digunakan untuk memastikan kesesuaian media perbenihan. Konsentrasi inokulum dalam kontrol positif hendaklah disesuaikan dengan kepekaan pertumbuhan yang diinginkan.
- 7.35 Media dan galur mikrobiologi bekas pakai hendaklah didekontaminasi sesuai prosedur dan dibuang untuk mencegah kontaminasi silang dan residu yang tertinggal. Masa simpan media mikrobiologi yang digunakan hendaklah ditetapkan, didokumentasikan dan dijustifikasi secara ilmiah.
- 7.36 Hewan yang digunakan sebagai komponen pengujian, bahan atau produk, hendaklah, bila perlu, dikarantina sebelum digunakan. Hewan tersebut hendaklah dijaga dan diawasi sedemikian untuk memastikan kesesuaian tujuan penggunaannya. Hewan tersebut hendaklah diidentifikasi dan catatan yang memadai hendaklah disimpan dan dijaga agar dapat menunjukkan riwayat penggunaannya.

PERSYARATAN PENGUJIAN

Bahan Awal dan Bahan Pengemas

- 7.37 Sebelum meluluskan bahan awal atau bahan pengemas untuk digunakan, kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah memastikan bahwa bahan tersebut telah diuji kesesuaiannya terhadap spesifikasi untuk identitas, kekuatan, kemurnian dan parameter mutu lain.

- 7.38 Pengujian identitas hendaklah dilaksanakan pada sampel dari tiap wadah bahan awal. (Lihat juga Butir 7.17)

Produk Jadi

- 7.39 Terhadap tiap bets produk jadi hendaklah dilakukan pengujian laboratorium atas kesesuaian terhadap spesifikasi produk akhirnya, sebelum diluluskan.
- 7.40 Produk jadi yang tidak memenuhi spesifikasi dan kriteria mutu lain yang ditetapkan hendaklah ditolak. Pengolahan ulang dapat dilakukan, apabila laik, namun produk hasil pengolahan ulang hendaklah memenuhi semua spesifikasi dan kriteria mutu lain yang ditetapkan sebelum diluluskan untuk distribusi.

Pemantauan Lingkungan

- 7.41 Pemantauan lingkungan hendaklah dilakukan sebagai berikut:
- a) pemantauan teratur mutu air untuk proses, termasuk pada titik penggunaan, terhadap mutu kimiawi dan mikrobiologis. Jumlah sampel dan metode pengujian hendaklah mampu mendeteksi organisme indikator dalam konsentrasi rendah, misalnya *Pseudomonas*;
 - b) pemantauan mikrobiologis secara berkala pada lingkungan produksi;
 - c) pengujian berkala terhadap lingkungan sekitar area produksi untuk mendeteksi produk lain yang dapat mengontaminasi produk yang sedang diproses; dan
 - d) pemantauan kontaminan udara.

Pengujian Ulang Bahan yang Diluluskan

- 7.42 Hendaklah ditetapkan batas waktu penyimpanan yang sesuai untuk tiap bahan awal, produk antara, dan produk ruahan. Setelah batas waktu ini bahan atau produk tersebut hendaklah diuji ulang oleh bagian Pengawasan Mutu terhadap identitas, kekuatan, kemurnian dan mutu. Berdasarkan hasil uji ulang tersebut bahan atau produk itu dapat diluluskan kembali untuk digunakan atau ditolak.

- 7.43 Bila suatu bahan disimpan pada kondisi yang tidak sesuai dengan yang ditetapkan, bahan tersebut hendaklah diuji ulang dan dinyatakan lulus oleh bagian Pengawasan Mutu sebelum digunakan dalam proses.

Pengolahan Ulang

- 7.44 Pengujian tambahan terhadap produk jadi hasil pengolahan ulang hendaklah dilakukan sesuai ketentuan.
- 7.45 Uji stabilitas lanjut hendaklah dilakukan terhadap produk hasil pengolahan ulang sesuai keperluan.

PROGRAM STABILITAS PASCAPEMASARAN

- 7.46 Setelah dipasarkan, stabilitas obat hendaklah dipantau menurut program berkesinambungan yang sesuai, yang memungkinkan pendeteksian semua masalah stabilitas (misal perubahan pada tingkat impuritas, atau profil disolusi) yang berkaitan dengan formula dalam kemasan yang dipasarkan.
- 7.47 Tujuan dari program stabilitas pascapemasaran adalah untuk memantau produk selama masa edar dan untuk menentukan bahwa produk tetap, dan dapat diperkirakan akan tetap, memenuhi spesifikasinya selama dijaga dalam kondisi penyimpanan yang tertera pada label.
- 7.48 Hal ini berlaku bagi obat dalam kemasan yang dijual, namun hendaklah dipertimbangkan pencakupan dalam program bagi produk ruahan. Misal, apabila produk ruahan disimpan dalam jangka waktu yang lama sebelum dikemas dan/atau dikirim dari tempat produksi ke tempat pengemasan, dampak terhadap stabilitas produk yang dikemas dalam kondisi lingkungan sekeliling hendaklah dievaluasi dan dikaji. Di samping itu, hendaklah dipertimbangkan produk antara yang disimpan dan digunakan setelah jangka waktu yang diperpanjang. Studi stabilitas produk hasil rekonstitusi dilakukan saat pengembangan produk dan tidak memerlukan pemantauan yang berbasis pascapemasaran. Namun, apabila relevan, stabilitas produk hasil rekonstitusi dapat juga dipantau.

- 7.49 Program stabilitas pascapemasaran hendaklah diuraikan dalam suatu protokol yang disusun menurut aturan umum yang tertera pada Bab 10 Dokumentasi, dan hasilnya diformalisasi dalam suatu laporan. Peralatan yang digunakan untuk melaksanakan program stabilitas pascapemasaran (antara lain *stability chamber*) hendaklah dikualifikasi dan dirawat menurut aturan umum yang tertera pada Bab 3 Bangunan-Fasilitas serta Bab 12 Kualifikasi dan Validasi.
- 7.50 Protokol untuk program stabilitas pascapemasaran hendaklah menjangkau akhir masa edar dan hendaklah meliputi, namun tidak terbatas pada, parameter berikut:
- jumlah bets per kekuatan dan per ukuran bets yang berbeda, di mana perlu;
 - metode pengujian fisis, kimiawi, mikrobiologis dan biologis yang relevan;
 - kriteria keberterimaan;
 - rujukan metode pengujian;
 - uraian sistem tutup wadah;
 - interval pengujian (titik waktu);
 - kondisi penyimpanan untuk pengujian jangka panjang konsisten dengan penandaan produk; dan
 - parameter lain yang berlaku spesifik bagi obat.
- 7.51 Protokol untuk program stabilitas pascapemasaran dapat berbeda dari protokol untuk studi stabilitas jangka panjang awal yang diajukan dalam dokumen Izin Edar, apabila hal ini dijustifikasi dan didokumentasi dalam protokol (misal, frekuensi pengujian).
- 7.52 Jumlah bets dan frekuensi pengujian hendaklah memberikan data yang cukup jumlahnya untuk memungkinkan melakukan analisis tren. Kecuali dijustifikasi lain, minimal satu bets per tahun dari produk yang dibuat untuk tiap kekuatan dan tiap jenis pengemasan primer, bila relevan, hendaklah dicakup dalam program studi stabilitas (kecuali tidak ada yang diproduksi selama setahun). Untuk produk di mana pemantauan stabilitas pascapemasaran akan memerlukan pengujian yang menggunakan hewan dan tidak tersedia alternatif yang sesuai, teknik yang tervalidasi tersedia, frekuensi pengujian dapat dipertimbangkan

pendekatan risiko – manfaat. Prinsip desain *bracketing* dan *matrixing* dapat diterapkan jika dijustifikasi dalam protokol secara ilmiah.

- 7.53 Dalam situasi tertentu, bets-bets tambahan hendaklah dicakup dalam program stabilitas pascapemasaran. Misal, suatu studi stabilitas pascapemasaran hendaklah dilaksanakan pada tiap perubahan yang signifikan atau penyimpangan yang signifikan terhadap proses atau kemasan. Semua bets hasil kegiatan pengerjaan ulang, pengolahan ulang atau pemulihan hendaklah juga dipertimbangkan untuk dicakup.
- 7.54 Hasil studi stabilitas pascapemasaran hendaklah dapat diakses oleh personel kunci dan, terutama, personel yang berwenang. Apabila studi stabilitas on-going diselenggarakan pada lokasi di luar lokasi pembuatan produk ruahan atau produk akhir, hendaklah tersedia persetujuan tertulis antara kedua pihak. Hasil studi stabilitas on-going hendaklah tersedia di lokasi pembuatan untuk diperiksa oleh Badan POM.
- 7.55 HULS atau tren atipikal yang signifikan hendaklah diselidiki. Semua hasil HULS yang dikonfirmasi, atau tren negatif yang signifikan, bets produk yang terpengaruh di pasaran hendaklah dilaporkan kepada Badan POM. Dampak yang mungkin ada terhadap bets yang telah berada di pasaran hendaklah dipertimbangkan sesuai Bab 9 Keluhan dan Penarikan Produk, dan dikonsultasikan dengan Badan POM.
- 7.56 Suatu rangkuman dari seluruh data yang dihasilkan, termasuk kesimpulan sementara dari program, hendaklah dibuat tertulis dan disimpan. Rangkuman hendaklah selalu siap untuk ditinjau secara berkala.

TRANSFER METODE ANALISIS

- 7.57 Sebelum melakukan transfer metode analisis pemberi transfer hendaklah memverifikasi bahwa metode analisis sesuai dengan yang tercantum dalam Izin Edar atau dokumen yang relevan. Validasi metode analisis hendaklah ditinjau untuk memastikan pemenuhan persyaratan termutakhir. Analisis kesenjangan hendaklah dilakukan dan didokumentasikan untuk mengidentifikasi validasi tambahan yang hendak dilakukan, sebelum memulai proses transfer teknis.

- 7.58 Transfer metode analisis dari satu laboratorium (laboratorium pemberi transfer) ke laboratorium lain (laboratorium penerima) hendaklah dijelaskan dalam protokol yang rinci.
- 7.59 Protokol transfer hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada, parameter berikut:
- identifikasi analisis yang akan dilakukan dan metode uji yang relevan yang akan ditransfer;
 - identifikasi kebutuhan pelatihan tambahan;
 - identifikasi baku dan sampel yang akan diuji;
 - identifikasi kondisi pengiriman dan penyimpanan khusus sampel uji; dan
 - kriteria keberterimaan hendaklah didasarkan pada hasil validasi metode terkini.
- 7.60 Penyimpangan dari protokol hendaklah diselidiki sebelum proses transfer selesai. Laporan transfer metode analisis hendaklah mendokumentasikan hasil komparasi dari proses tersebut dan mengidentifikasi area yang memerlukan revalidasi metode analisis lebih lanjut, jika perlu.
- 7.61 Apabila perlu, persyaratan khusus yang dijelaskan dalam pedoman lain hendaklah digunakan untuk pelaksanaan transfer metode analisis tertentu (misal *Near Infrared Spectroscopy/NIR*).

BAB 8

INSPEKSI DIRI

PRINSIP

Tujuan inspeksi diri adalah untuk mengevaluasi apakah semua aspek produksi dan pengawasan mutu industri farmasi memenuhi ketentuan CPOB. Program inspeksi diri hendaklah dirancang untuk mendeteksi kelemahan dalam pelaksanaan CPOB dan untuk menetapkan tindakan perbaikan yang diperlukan. Inspeksi diri hendaklah dilakukan secara independen dan rinci oleh petugas yang kompeten dari perusahaan yang dapat mengevaluasi penerapan CPOB secara objektif.

Inspeksi diri hendaklah dilakukan secara rutin dan, di samping itu, pada situasi khusus, misalnya dalam hal terjadi penarikan obat jadi atau terjadi penolakan yang berulang. Semua saran untuk tindakan perbaikan hendaklah dilaksanakan. Prosedur dan catatan inspeksi diri hendaklah didokumentasikan dan dibuat program tindak lanjut yang efektif.

8.1 Hendaklah dibuat instruksi tertulis untuk inspeksi diri yang menyajikan standar persyaratan minimal dan seragam. Daftar ini hendaklah berisi pertanyaan mengenai ketentuan CPOB yang mencakup antara lain:

- personel;
- bangunan-fasilitas termasuk fasilitas untuk personel;
- pemeliharaan bangunan dan peralatan;
- penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan obat jadi;
- peralatan;
- produksi dan pengawasan selama-proses;
- pengawasan Mutu;
- dokumentasi;
- sanitasi dan higiene;
- program validasi dan revalidasi;
- kalibrasi alat atau sistem pengukuran;
- prosedur penarikan obat jadi;
- penanganan keluhan;

- pengawasan label; dan
- hasil inspeksi diri sebelumnya dan tindakan perbaikan.

Aspek-aspek tersebut hendaklah diperiksa secara berkala menurut program yang telah disusun untuk memverifikasi kepatuhan terhadap prinsip Pemastian Mutu.

- 8.2 Inspeksi diri hendaklah dilakukan secara independen dan rinci oleh personel (-personel) perusahaan yang kompeten. Manajemen hendaklah membentuk tim inspeksi diri yang berpengalaman dalam bidangnya masing-masing dan memahami CPOB.

Audit independen oleh pihak ketiga juga dapat bermanfaat.

- 8.3 Inspeksi diri dapat dilaksanakan per bagian sesuai dengan kebutuhan perusahaan, namun inspeksi diri yang menyeluruh hendaklah dilaksanakan minimal 1 (satu) kali dalam setahun. Frekuensi inspeksi diri hendaklah tertulis dalam prosedur inspeksi diri.

- 8.4 Semua hasil inspeksi diri hendaklah dicatat. Laporan hendaklah mencakup:

- semua hasil pengamatan yang dilakukan selama pemeriksaan dan, bila memungkinkan; dan
- saran untuk tindakan perbaikan.

Pernyataan dari tindakan yang dilakukan hendaklah dicatat.

- 8.5 Hendaklah ada program penindaklanjutan yang efektif. Manajemen perusahaan hendaklah mengevaluasi baik laporan inspeksi diri maupun tindakan perbaikan bila diperlukan.

AUDIT MUTU

- 8.6 Penyelenggaraan audit mutu berguna sebagai pelengkap inspeksi diri. Audit mutu meliputi pemeriksaan dan penilaian semua atau sebagian dari sistem manajemen mutu dengan tujuan spesifik untuk meningkatkannya. Audit mutu umumnya dilaksanakan oleh spesialis dari luar atau independen atau suatu tim yang dibentuk khusus untuk hal ini oleh manajemen perusahaan. Audit mutu juga dapat diperluas terhadap pemasok dan penerima kontrak. (lihat Bab 11 Kegiatan Alih Daya).

AUDIT DAN PERSETUJUAN PEMASOK

- 8.7 Kepala Bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) hendaklah bertanggung jawab bersama bagian lain yang terkait untuk memberi persetujuan pemasok yang dapat diandalkan memasok bahan awal dan bahan pengemas yang memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan.
- 8.8 Hendaklah dibuat daftar pemasok yang disetujui untuk bahan awal dan bahan pengemas. Daftar pemasok hendaklah disiapkan dan dikaji ulang.
- 8.9 Hendaklah dilakukan evaluasi sebelum pemasok disetujui dan dimasukkan ke dalam daftar pemasok atau spesifikasi. Evaluasi hendaklah mempertimbangkan riwayat pemasok dan sifat bahan yang dipasok.
- Jika audit diperlukan, audit tersebut hendaklah menetapkan kemampuan pemasok dalam pemenuhan standar CPOB.
- 8.10 Semua pemasok yang telah ditetapkan hendaklah dievaluasi secara berkala.

BAB 9**KELUHAN DAN PENARIKAN PRODUK****PRINSIP**

Untuk melindungi kesehatan masyarakat, suatu sistem dan prosedur yang sesuai hendaklah tersedia untuk mencatat, menilai, menginvestigasi dan meninjau keluhan termasuk potensi cacat mutu dan, jika perlu, segera melakukan penarikan obat termasuk obat uji klinik dari jalur distribusi secara efektif.

Prinsip-prinsip Manajemen Risiko Mutu hendaklah diterapkan pada investigasi, penilaian cacat mutu dan proses pengambilan keputusan terkait dengan tindakan penarikan produk, tindakan perbaikan dan pencegahan serta tindakan pengurangan-risiko lain. Panduan yang berhubungan dengan prinsip-prinsip ini dicantumkan dalam Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi.

Semua otoritas pengawas obat terkait hendaklah diberitahu secara tepat waktu jika ada cacat mutu yang terkonfirmasi (kesalahan pembuatan, kerusakan produk, temuan pemalsuan, ketidakpatuhan terhadap izin edar atau spesifikasi produk, atau isu mutu serius lain) terhadap obat atau obat uji klinik yang dapat mengakibatkan penarikan produk atau pembatasan pasokan. Apabila ditemukan produk yang beredar tidak sesuai dengan izin edarnya, hendaklah dilaporkan kepada Badan POM dan/atau otoritas pengawas obat terkait sesuai dengan ketentuan berlaku.

Dalam hal kegiatan alih daya, kontrak hendaklah menggambarkan peran dan tanggung jawab pabrik pembuat, pemegang izin edar dan/atau sponsor dan pihak ketiga terkait lainnya dalam kaitan dengan penilaian, pengambilan keputusan, dan penyebaran informasi dan implementasi tindakan pengurangan-risiko yang berkaitan dengan produk cacat. Panduan yang terkait dengan kontrak tercantum pada Bab 11 Kegiatan Alih Daya. Kontrak tersebut juga hendaklah membahas cara berkomunikasi dengan penanggung jawab dari masing-masing pihak untuk pengelolaan masalah cacat mutu dan penarikan.

PERSONEL DAN PENGELOLAAN

- 9.1 Personel yang terlatih dan berpengalaman hendaklah bertanggung jawab untuk mengelola investigasi keluhan dan cacat mutu serta memutuskan langkah-langkah yang harus diambil untuk mengelola setiap potensi risiko yang muncul akibat masalah tersebut, termasuk penarikan. Personel tersebut hendaklah independen dari bagian penjualan dan pemasaran, kecuali jika ada justifikasi. Apabila personel tersebut bukan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), hendaklah kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) segera diberitahukan secara formal setiap investigasi, setiap tindakan pengurangan-risiko dan setiap pelaksanaan penarikan obat.
- 9.2 Personel terlatih dan sumber daya yang memadai hendaklah tersedia untuk penanganan, penilaian, investigasi, peninjauan keluhan dan cacat mutu serta penerapan tindakan pengurangan-risiko. Personel terlatih dan sumber daya yang memadai juga hendaklah tersedia untuk berkomunikasi dengan otoritas pengawas obat.
- 9.3 Tim yang terdiri berbagai keahlian hendaklah dipertimbangkan, termasuk personel Manajemen Mutu yang mendapatkan pelatihan yang tepat.
- 9.4 Apabila penanganan keluhan dan cacat mutu dikelola secara terpusat di dalam organisasi, peran dan tanggung jawab masing-masing pihak terkait hendaklah didokumentasikan. Pengelolaan terpusat (korporasi) tidak boleh mengakibatkan keterlambatan investigasi dan penanganan masalah.

PROSEDUR PENANGANAN DAN INVESTIGASI KELUHAN TERMASUK CACAT MUTU YANG MUNGKIN TERJADI

- 9.5 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang merinci tindakan yang diambil setelah menerima keluhan. Semua keluhan hendaklah didokumentasikan dan dinilai untuk menetapkan apakah terjadi cacat mutu atau masalah lain.

- 9.6 Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk menetapkan apakah keluhan atau cacat mutu yang dicurigai berkaitan dengan pemalsuan.
- 9.7 Karena tidak semua keluhan yang diterima diakibatkan oleh cacat mutu, keluhan yang tidak menunjukkan potensi cacat mutu hendaklah didokumentasikan dengan tepat dan dikomunikasikan kepada bagian atau personel yang relevan yang bertanggung jawab atas investigasi dan pengelolaan keluhan terkait, misal dugaan efek samping.
- 9.8 Hendaklah tersedia prosedur untuk memfasilitasi permintaan investigasi mutu dari suatu bets obat dalam rangka investigasi dugaan efek samping yang dilaporkan.
- 9.9 Ketika investigasi cacat mutu dimulai, hendaklah tersedia prosedur yang setidaknya mencakup hal-hal berikut:
- a) deskripsi cacat mutu yang dilaporkan.
 - b) penentuan luas dari cacat mutu. Hendaklah dilakukan pemeriksaan atau pengujian sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal, dan dalam kasus tertentu, peninjauan catatan produksi bets, catatan sertifikasi bets dan catatan distribusi bets (khususnya untuk produk yang tidak tahan panas) hendaklah dilakukan.
 - c) kebutuhan untuk meminta sampel atau produk cacat yang dikembalikan dan bila sampel telah tersedia, kebutuhan untuk melakukan evaluasi yang memadai.
 - d) penilaian risiko yang ditimbulkan oleh cacat mutu, berdasarkan tingkat keparahan dan luas dari cacat mutu.
 - e) proses pengambilan keputusan yang akan digunakan terkait dengan kemungkinan kebutuhan tindakan pengurangan-risiko dalam jaringan distribusi, seperti penarikan bets/produk atau tindakan lain.
 - f) penilaian dampak dari tindakan penarikan obat terhadap ketersediaannya di peredaran bagi pasien, dan kebutuhan untuk melaporkan dampak penarikan obat kepada otoritas terkait.
 - g) komunikasi internal dan eksternal yang perlu dilakukan sehubungan dengan cacat mutu dan investigasi.
 - h) identifikasi potensi akar masalah dari cacat mutu.
 - i) kebutuhan untuk melakukan identifikasi dan mengimplementasikan Tindakan Korektif dan Pencegahan yang tepat, dan penilaian terhadap efektivitasnya.

INVESTIGASI DAN PENGAMBILAN KEPUTUSAN

- 9.10 Informasi yang dilaporkan terkait kemungkinan cacat mutu hendaklah dicatat, termasuk semua data yang asli dan rinci. Keabsahan dan luas dari cacat mutu yang dilaporkan hendaklah didokumentasikan dan dinilai sesuai dengan prinsip Manajemen Risiko Mutu untuk mendukung keputusan tingkat investigasi dan tindakan yang diambil.
- 9.11 Jika ditemukan atau dicurigai cacat mutu pada suatu bets, maka hendaklah dipertimbangkan untuk memeriksa bets atau mungkin produk lain untuk memastikan apakah bets lain atau produk lain tersebut juga terkena dampak. Terutama hendaklah diinvestigasi apabila bets lain mengandung bagian atau komponen yang cacat.
- 9.12 Investigasi cacat mutu hendaklah mencakup tinjauan terhadap laporan cacat mutu sebelumnya atau informasi terkait lain untuk mencari indikasi masalah spesifik atau berulang yang memerlukan perhatian dan mungkin memerlukan tindakan regulasi lebih lanjut.
- 9.13 Keputusan yang dibuat selama dan setelah investigasi cacat mutu hendaklah mencerminkan tingkat risiko yang ditunjukkan oleh cacat mutu serta keseriusan setiap ketidakpatuhan terhadap persyaratan dokumen izin edar/spesifikasi produk atau CPOB. Keputusan tersebut hendaklah diambil tepat waktu untuk memastikan keselamatan pasien dengan cara yang sesuai dengan tingkat risiko yang diakibatkan oleh masalah tersebut.
- 9.14 Informasi yang komprehensif tentang jenis dan luas dari cacat mutu tidak selalu diperoleh pada tahap awal investigasi, oleh karena itu proses pengambilan keputusan hendaklah tetap memastikan bahwa tindakan pengurangan-risiko yang tepat diambil selama investigasi dilakukan. Semua keputusan dan tindakan yang diambil sebagai akibat dari cacat mutu hendaklah didokumentasikan.
- 9.15 Cacat mutu hendaklah dilaporkan tepat waktu oleh pabrik pembuat kepada pemegang izin edar dan semua otoritas pengawas obat terkait

dalam kasus-kasus di mana cacat mutu dapat mengakibatkan penarikan atau pembatasan pasokan produk.

ANALISIS AKAR MASALAH DAN TINDAKAN PERBAIKAN DAN PENCEGAHAN

- 9.16 Tingkat analisis akar masalah yang tepat hendaklah diterapkan selama investigasi cacat mutu. Apabila akar masalah cacat mutu yang sebenarnya tidak dapat ditentukan, pertimbangan hendaklah diberikan untuk mengidentifikasi akar masalah yang paling mungkin dan tindakan untuk mengatasinya.
- 9.17 Bila faktor kesalahan personel dicurigai atau diidentifikasi sebagai penyebab cacat mutu, hendaklah dijustifikasi secara formal dan hati-hati untuk memastikan bahwa kesalahan proses, prosedural, sistem atau masalah lain tidak terabaikan.
- 9.18 Tindakan Korektif dan Tindakan Pencegahan yang tepat hendaklah diidentifikasi dan diambil sebagai tindak lanjut terhadap cacat mutu. Efektivitas tindakan tersebut hendaklah dipantau dan dinilai.
- 9.19 Catatan cacat mutu hendaklah ditinjau dan dilakukan analisis tren secara berkala.

PENARIKAN PRODUK DAN KEMUNGKINAN TINDAKAN PENGURANGAN-RISIKO LAIN

- 9.20 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang jika perlu dikaji dan dimutakhirkan secara berkala, untuk mengatur segala tindakan penarikan atau tindakan pengurangan-risiko lain.
- 9.21 Setelah produk diedarkan, pengembalian apa pun dari jalur distribusi sebagai akibat dari cacat mutu hendaklah dianggap dan dikelola sebagai penarikan. (Ketentuan ini tidak berlaku untuk pengambilan atau pengembalian sampel produk dari jalur distribusi untuk memfasilitasi investigasi terhadap masalah/laporan cacat mutu).

- 9.22 Pelaksanaan penarikan hendaklah mampu untuk dilakukan segera setiap saat. Dalam kasus tertentu, untuk melindungi kesehatan masyarakat pelaksanaan penarikan mungkin perlu dimulai sebelum menetapkan akar masalah dan luas dari cacat mutu.
- 9.23 Catatan distribusi bets/produk hendaklah tersedia untuk digunakan oleh personel yang bertanggung jawab terhadap penarikan. Catatan distribusi hendaklah berisi informasi yang lengkap mengenai distributor dan pelanggan yang dipasok secara langsung (dengan alamat, nomor telepon, dan/atau nomor fax pada saat jam kerja dan di luar jam kerja, nomor bets dan jumlah yang dikirim), termasuk distributor di luar negeri untuk produk yang diekspor.
- 9.24 Dalam hal obat untuk uji klinik, semua lokasi dan negara tujuan uji klinis hendaklah diidentifikasi. Obat untuk uji klinik yang telah memiliki izin edar, pabrik pembuat hendaklah bekerja sama dengan sponsor untuk memberitahukan pemilik izin edar tentang setiap cacat mutu yang terkait obat tersebut. Sponsor hendaklah menerapkan prosedur untuk mengungkap identitas produk blinded, apabila diperlukan dilakukan penarikan secara cepat. Sponsor hendaklah memastikan bahwa prosedur untuk mengungkapkan identitas produk blinded hanya dilakukan jika diperlukan.
- 9.25 Pertimbangan hendaklah diberikan setelah berkonsultasi dengan otoritas pengawas obat terkait, cakupan jalur distribusi untuk melakukan tindakan penarikan, dengan mempertimbangkan potensi risiko terhadap kesehatan masyarakat dan setiap dampak yang mungkin terjadi dari tindakan penarikan yang diajukan. Otoritas pengawas obat hendaklah diberitahukan apabila tidak ada tindakan penarikan yang diusulkan untuk bets yang cacat karena bets telah kedaluwarsa (misalnya produk dengan masa kedaluwarsa yang pendek).
- 9.26 Semua otoritas pengawas obat terkait hendaklah diinformasikan sebelumnya jika produk akan ditarik. Untuk masalah yang sangat serius (misalnya produk yang berpotensi menimbulkan dampak serius pada kesehatan pasien), tindakan pengurangan-risiko yang cepat (seperti penarikan produk) hendaklah dilakukan sebelum melapor kepada otoritas pengawas obat.

- 9.27 Hendaklah dipertimbangkan apabila tindakan penarikan yang diajukan dapat mempengaruhi pasar dengan cara yang berbeda-beda, terkait dengan hal tersebut, tindakan pengurangan-risiko yang tepat dan spesifik untuk pasar tertentu hendaklah dibuat dan didiskusikan dengan otoritas pengawas obat. Dengan mempertimbangkan penggunaan terapi, risiko kekurangan obat yang tidak memiliki alternatif hendaklah dipertimbangkan sebelum memutuskan tindakan pengurangan-risiko seperti penarikan. Setiap keputusan untuk tidak melakukan tindakan pengurangan-risiko yang tidak diperlukan hendaklah disetujui oleh otoritas pengawas obat terkait.
- 9.28 Produk yang ditarik hendaklah diberi identitas dan disimpan terpisah di area yang aman sementara menunggu keputusan terhadap produk tersebut. Disposisi formal dari semua bets yang ditarik hendaklah dibuat dan didokumentasikan.
- 9.29 Perkembangan proses penarikan hendaklah dicatat sampai selesai dan dibuat laporan akhir, termasuk hasil rekonsiliasi antara jumlah produk/bets yang dikirim dan yang dikembalikan.
- 9.30 Efektivitas penyelenggaraan penarikan hendaklah dievaluasi secara berkala untuk memastikan ketangguhan dan kelayakan prosedur yang digunakan. Evaluasi tersebut hendaklah diperluas baik dalam hari kerja maupun di luar hari kerja dan saat melakukan evaluasi hendaklah mempertimbangkan apakah simulasi penarikan perlu dilakukan. Evaluasi ini hendaklah didokumentasikan dan dijustifikasi.
- 9.31 Selain penarikan, perlu dipertimbangkan tindakan tambahan untuk mengurangi risiko yang terjadi akibat cacat mutu. Tindakan tersebut dapat mencakup penerbitan surat yang memperingatkan tenaga kesehatan profesional terkait penggunaan bets yang berpotensi cacat. Hal ini hendaklah dipertimbangkan berdasarkan kasus per kasus dan didiskusikan dengan otoritas pengawas obat terkait.

BAB 10

DOKUMENTASI

PRINSIP

Dokumentasi yang baik merupakan bagian yang esensial dari sistem pemastian mutu dan merupakan kunci untuk pemenuhan persyaratan CPOB. Berbagai jenis dokumen dan media yang digunakan hendaklah sepenuhnya ditetapkan dalam Sistem Mutu Industri Farmasi. Dokumentasi dapat dibuat dalam berbagai bentuk, termasuk media berbasis kertas, elektronik atau fotografi. Tujuan utama sistem dokumentasi yang dimanfaatkan haruslah untuk membangun, mengendalikan, memantau dan mencatat semua kegiatan yang secara langsung atau tidak langsung berdampak pada semua aspek kualitas obat. Sistem Mutu Industri Farmasi hendaklah mencakup penjabaran rinci yang memadai terhadap pemahaman umum mengenai persyaratan, di samping memberikan pencatatan berbagai proses dan evaluasi setiap pengamatan yang memadai, sehingga penerapan persyaratan yang berkelanjutan dapat ditunjukkan. Acuan lebih lanjut terkait penerapan Cara Dokumentasi yang Baik untuk menjamin integritas dokumen dan catatan dapat mengacu pada Pedoman *WHO Guidance on Good Data and Record Management Practices* atau pedoman internasional lain terkait.

Ada dua jenis dokumentasi utama yang digunakan untuk mengelola dan mencatat pemenuhan CPOB: prosedur/instruksi (petunjuk, persyaratan) dan catatan/laporan. Pelaksanaan dokumentasi yang tepat hendaklah diterapkan sesuai dengan jenis dokumen.

Pengendalian yang sesuai hendaklah diterapkan untuk memastikan keakuratan, integritas, ketersediaan dan keterbacaan dokumen. Dokumen hendaklah bebas dari kesalahan dan tersedia secara tertulis. Istilah 'tertulis' berarti tercatat, atau terdokumentasi di media tempat data dapat diberikan dalam bentuk yang mudah terbaca oleh manusia.

DOKUMENTASI CPOB YANG DIPERLUKAN (BERDASARKAN JENIS)

Dokumen Induk Industri Farmasi (DIIF): Dokumen yang menjelaskan tentang aktivitas terkait CPOB.

Jenis instruksi (petunjuk, atau persyaratan):

- Spesifikasi: menguraikan secara rinci persyaratan yang harus dipenuhi produk atau bahan yang digunakan atau diperoleh selama pembuatan. Dokumen ini merupakan dasar untuk mengevaluasi mutu.
- Dokumen Produksi Induk, Formula Pembuatan, Prosedur Pengolahan, Prosedur Pengemasan dan Instruksi Pengujian/Metode Analisis: menyajikan rincian semua bahan awal, peralatan dan sistem komputerisasi (jika ada) yang akan digunakan dan menjelaskan semua prosedur pengolahan, pengemasan, pengambilan sampel dan pengujian. Pengawasan selama-proses dan *process analytical technologies (PAT)* yang akan digunakan hendaklah ditentukan dimana diperlukan bersama kriteria keberterimaannya.
- Prosedur: (disebut juga Prosedur Tetap atau Protap), memberikan petunjuk cara pelaksanaan suatu kegiatan tertentu.
- Protokol (kualifikasi, validasi, uji stabilitas, dll): Memberikan instruksi untuk melakukan dan mencatat kegiatan tertentu.
- Perjanjian Teknis: kesepakatan antara pemberi kontrak dan penerima kontrak untuk kegiatan alih daya.

Jenis Catatan/Laporan:

- Catatan: menyajikan bukti dari berbagai tindakan yang dilakukan untuk membuktikan pematuhan terhadap instruksi, misal kegiatan, kejadian, investigasi, dalam hal *bets* yang dibuat, merupakan riwayat setiap *bets* produk, termasuk distribusinya. Catatan meliputi data mentah yang digunakan untuk menghasilkan catatan lain. Untuk catatan elektronik yang mengatur pengguna hendaklah ditentukan data mana yang akan digunakan sebagai data mentah. Paling tidak, semua data yang menjadi dasar keputusan kualitas hendaklah didefinisikan sebagai data mentah .

- Sertifikat Analisis: berisi ringkasan hasil pengujian sampel produk atau bahan termasuk evaluasi untuk memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan.
- Laporan: mendokumentasikan pelaksanaan kegiatan tertentu, pelaksanaan proyek atau penyelidikan tertentu, dilengkapi hasil, kesimpulan dan rekomendasi.

PEMBUATAN DAN PENGENDALIAN DOKUMEN

- 10.1 Semua jenis dokumen hendaklah ditetapkan dan dipatuhi. Persyaratan berlaku sama untuk semua jenis media dokumen. Sistem yang rumit perlu dipahami, didokumentasikan dengan baik, divalidasi dan dilakukan pengendalian yang tepat hendaklah tersedia. Banyak dokumen (prosedur/instruksi dan/atau catatan) dapat berbentuk hibrida, yaitu beberapa elemen berbasis elektronik dan yang berbasis kertas. Hubungan dan tindakan pengendalian untuk dokumen induk, kopi resmi, penanganan dan pencatatan data perlu dijelaskan untuk sistem hibrida dan manual/elektronik. Pengendalian yang tepat untuk dokumen elektronik seperti format (template), formulir, dan dokumen induk hendaklah diimplementasikan. Pengendalian yang tepat hendaklah disediakan untuk memastikan integritas catatan selama periode penyimpanan.
- 10.2 Dokumen hendaklah didesain, disiapkan, dikaji dan didistribusikan dengan hati-hati. Dokumen tersebut hendaklah sesuai dengan Berkas Spesifikasi Produk, dokumen Izin Industri Farmasi dan Izin Edar yang relevan. Reproduksi dokumen dari dokumen induk tidak boleh menimbulkan kesalahan yang disebabkan proses reproduksi.
- 10.3 Dokumen yang berisi prosedur/instruksi hendaklah disetujui, ditandatangani dan diberi tanggal oleh personel yang tepat dan diberi wewenang. Isi dokumen hendaklah tidak bermakna ganda dan diberi penandaan secara unik. Tanggal berlaku hendaklah ditetapkan.
- 10.4 Dokumen yang berisi instruksi hendaklah disajikan dengan rapi dan mudah dicek. Gaya dan bahasa dokumen hendaklah sesuai dengan penggunaan. Prosedur Tetap/Instruksi dan Metode Kerja hendaklah ditulis dengan kalimat perintah.

- 10.5 Dokumen dalam Sistem Mutu Industri Farmasi hendaklah dikaji secara berkala dan dijaga agar selalu mutakhir. Bila suatu dokumen direvisi, hendaklah dijalankan suatu sistem untuk menghindarkan penggunaan dokumen yang sudah tidak berlaku lagi secara tidak sengaja.
- 10.6 Dokumen tidak boleh ditulis-tangan; namun, bila dokumen memerlukan pencatatan data, hendaklah disediakan cukup ruangan untuk mencatat data.

CARA DOKUMENTASI YANG BAIK

- 10.7 Pencatatan yang ditulis tangan hendaklah jelas, terbaca dan tidak mudah terhapus.
- 10.8 Semua perubahan yang dilakukan terhadap pencatatan pada dokumen hendaklah ditandatangani dan diberi tanggal; perubahan hendaklah memungkinkan pembacaan informasi semula. Di mana perlu, alasan perubahan hendaklah dicatat.
- 10.9 Catatan hendaklah dibuat atau dilengkapi pada saat kegiatan dilakukan dan sedemikian rupa sehingga semua aktivitas yang signifikan mengenai pembuatan obat dapat ditelusuri .

PENYIMPANAN DOKUMEN

- 10.10 Hendaklah dijelaskan dengan baik catatan mana yang terkait dengan tiap kegiatan pengolahan dan tempat penyimpanan catatan. Pengendalian yang aman harus tersedia untuk memastikan integritas catatan selama periode penyimpanan dan validasi bila diperlukan.
- 10.11 Diperlukan persyaratan khusus untuk catatan bets yang harus disimpan selama satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa bets atau lima tahun setelah diluluskan bets oleh Pemastian Mutu, yang mana yang lebih lama. Catatan bets obat untuk uji klinik harus disimpan paling sedikit lima tahun setelah uji klinik selesai atau penghentian formal. Persyaratan lain untuk penyimpanan dokumen dapat dijelaskan

dalam peraturan perundang-undangan terkait dengan jenis produk tertentu (misal *Advanced Therapy Medicinal Products*) dan penentuan jangka waktu penyimpanan yang lebih lama ditetapkan untuk dokumen tertentu.

- 10.12 Untuk jenis dokumentasi lain, periode penyimpanan tergantung pada kegiatan bisnis yang didukung oleh dokumen. Dokumen kritis, termasuk data mentah (misal yang berhubungan dengan validasi atau stabilitas), yang mendukung informasi dalam persetujuan Izin Edar hendaklah disimpan selama Izin masih berlaku. Mungkin pengabaian dokumen dapat diterima (misal data mentah yang mendukung laporan validasi atau laporan stabilitas) apabila data telah diganti dengan kumpulan data baru. Justifikasi ini hendaklah didokumentasikan dan mempertimbangkan persyaratan penyimpanan catatan bets; misal, dalam kasus data validasi proses, data mentah penyerta hendaklah disimpan dalam jangka waktu minimal sepanjang catatan untuk semua bets yang pelulusannya didukung oleh kegiatan validasi.

Butir berikut memberikan beberapa contoh dokumen yang diperlukan. Sistem Mutu Industri Farmasi hendaklah menjelaskan semua dokumen yang diperlukan untuk memastikan mutu produk dan keamanan pasien.

Spesifikasi

- 10.13 Hendaklah tersedia spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi yang disahkan dengan benar dan diberi tanggal.

Spesifikasi untuk bahan awal dan bahan pengemas

- 10.14 Spesifikasi untuk bahan awal dan pengemasan primer atau cetak hendaklah mencakup, jika memungkinkan:

- a) deskripsi bahan, mencakup:
- nama yang ditentukan dan kode referen (kode produk) internal;
 - rujukan monografi farmakope, bila ada;
 - pemasok yang disetujui dan, bila mungkin, produsen bahan; dan
 - spesimen bahan cetak;

- b) petunjuk pengambilan sampel dan pengujian;
- c) persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas keberterimaan;
- d) kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan; dan
- e) batas waktu penyimpanan sebelum dilakukan pengujian kembali.

Spesifikasi Produk Antara dan Produk Ruahan

10.15 Spesifikasi produk antara dan produk ruahan untuk tahap kritikal hendaklah tersedia, apabila produk tersebut dibeli atau dikirim. Spesifikasi hendaklah serupa dengan spesifikasi bahan awal atau produk jadi, sesuai keperluan.

Spesifikasi Produk jadi

- 10.16 Spesifikasi produk jadi hendaklah mencakup atau memberikan referensi ke:
- a) nama produk yang ditentukan dan kode referen (kode produk) bila diperlukan;
 - b) formula;
 - c) deskripsi bentuk sediaan dan uraian mengenai kemasan;
 - d) petunjuk pengambilan sampel dan pengujian;
 - e) persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas keberterimaan;
 - f) kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan khusus, bila diperlukan; dan
 - g) masa edar.

Dokumen Produksi Induk

- 10.17 Dokumen Produksi Induk yang disahkan secara formal hendaklah mencakup nama, bentuk sediaan, kekuatan dan deskripsi produk, nama penyusun dan bagiannya, nama pemeriksa serta daftar distribusi dokumen dan berisi hal sebagai berikut:
- a) informasi bersifat umum yang menguraikan jenis bahan pengemas primer yang harus digunakan atau alternatifnya, pernyataan mengenai stabilitas produk, tindakan pengamanan selama

- penyimpanan dan tindakan pengamanan lain yang harus dilakukan selama pengolahan dan pengemasan produk;
- b) komposisi atau formula produk untuk tiap satuan dosis dan untuk satu sampel ukuran bets;
 - c) daftar lengkap bahan awal, baik yang tidak akan berubah maupun yang akan mengalami perubahan selama proses;
 - d) spesifikasi bahan awal;
 - e) daftar lengkap bahan pengemas;
 - f) spesifikasi bahan pengemas primer;
 - g) prosedur pengolahan dan pengemasan;
 - h) daftar peralatan yang dapat digunakan untuk pengolahan dan pengemasan;
 - i) pengawasan selama-proses pengolahan dan pengemasan; dan
 - j) masa edar/simpan.

FORMULA PEMBUATAN DAN PROSEDUR PRODUKSI

10.18 Formula Pembuatan hendaklah mencakup:

- a) nama produk dengan kode referen produk yang merujuk pada spesifikasinya;
- b) deskripsi bentuk sediaan, kekuatan produk dan ukuran bets;
- c) daftar semua bahan awal yang digunakan, dengan mendeskripsikan masing-masing jumlahnya; termasuk pencantuman bahan yang hilang selama proses; dan
- d) pernyataan mengenai hasil akhir yang diharapkan dengan batas penerimaan, dan bila perlu, hasil antara yang relevan.

10.19 Prosedur Pengolahan Induk hendaklah mencakup:

- a) pernyataan mengenai lokasi pengolahan dan peralatan utama yang digunakan;
- b) metode atau rujukan metode yang digunakan untuk mempersiapkan peralatan kritis (misal pembersihan, perakitan, kalibrasi, sterilisasi);
- c) memeriksa bahwa peralatan dan tempat kerja bersih dari produk, dokumen atau bahan sebelumnya yang tidak diperlukan untuk

- proses yang direncanakan dan peralatan bersih dan dapat digunakan;
- d) instruksi rinci tahap proses [misal pemeriksaan bahan, penanganan awal, urutan penambahan bahan, parameter pengolahan kritis (waktu, suhu dll)];
 - e) instruksi untuk semua pengawasan selama-proses dengan batas pene-rimaannya;
 - f) bila perlu, syarat penyimpanan produk ruahan; termasuk wadah, label dan kondisi penyimpanan khusus, di mana perlu; dan
 - g) semua tindakan khusus yang diperhatikan

Prosedur Pengemasan Induk

- 10.20 Prosedur Pengemasan Induk yang disetujui untuk setiap produk, ukuran dan tipe kemasan yang disetujui hendaklah tersedia yang mencakup, berikut ini:
- a) nama produk; termasuk nomor bets produk ruahan dan produk jadi;
 - b) deskripsi bentuk sediaan dan kekuatan, di mana perlu;
 - c) ukuran kemasan yang dinyatakan dalam jumlah, berat atau volume produk dalam wadah akhir;
 - d) daftar lengkap semua bahan pengemas yang diperlukan, termasuk jumlah, ukuran dan jenis bersama kode atau nomor referen yang berkaitan dengan spesifikasi tiap bahan pengemas;
 - e) bila perlu, contoh atau reproduksi dari bahan pengemas cetak yang relevan dan spesimen yang menunjukkan tempat untuk mencetak nomor bets dan tanggal kedaluwarsa produk;
 - f) memeriksa bahwa peralatan dan area kerja bersih dari produk, dokumen atau bahan sebelumnya dalam rencana pengemasan (kesiapan jalur), dan peralatan tersebut bersih dan dapat digunakan;
 - g) tindakan pencegahan khusus yang diperhatikan, termasuk pemeriksaan secara cermat area dan peralatan untuk memastikan kesiapan jalur sebelum kegiatan dimulai;
 - h) deskripsi kegiatan pengemasan, termasuk kegiatan tambahan yang signifikan serta peralatan yang harus digunakan; dan
 - i) pengawasan selama-proses yang rinci termasuk pengambilan sampel dan batas keberterimaan.

Catatan Pengolahan Bets

10.21 Catatan Pengolahan Bets hendaklah tersedia untuk tiap bets yang diolah. Dokumen ini hendaklah dibuat berdasarkan bagian relevan dari formula pembuatan dan prosedur pengolahan induk yang berlaku. Metode pembuatan catatan ini hendaklah didesain untuk menghindarkan kesalahan transkripsi:

- a) nama dan nomor bets produk;
- b) tanggal dan waktu dari permulaan, dari tahap antara yang signifikan dan dari penyelesaian pengolahan;
- c) identifikasi (paraf) operator yang melakukan berbagai langkah pengolahan yang signifikan dan, di mana paraf personel yang memeriksa tiap kegiatan ini (misalnya penimbangan);
- d) nomor bets dan/atau nomor kontrol analisis dan jumlah nyata tiap bahan awal yang ditimbang atau diukur (termasuk nomor bets dan jumlah bahan hasil pemulihan atau hasil pengolahan ulang yang ditambahkan);
- e) semua kegiatan pengolahan atau kejadian yang relevan dan peralatan utama yang digunakan;
- f) catatan pengawasan selama-proses dan paraf personel yang melaksanakan serta hasil yang diperoleh;
- g) hasil produk yang diperoleh dari setiap tahap pengolahan dan penting;
- h) catatan mengenai masalah khusus yang terjadi termasuk uraiannya dengan tanda tangan pengesahan untuk tiap penyimpangan dari Formula Pembuatan dan Prosedur Pengolahan; dan
- i) persetujuan oleh personel yang bertanggung jawab terhadap proses pengolahan.

Catatan: Bila proses tervalidasi dimonitor dan dikendalikan, maka laporan yang dibuat secara otomatis mungkin terbatas pada ringkasan pemenuhan dan HULS.

Catatan Pengemasan Bets

10.22 Catatan Pengemasan Bets hendaklah tersedia untuk tiap bets atau bagian bets yang diproses. Dokumen ini hendaklah dibuat berdasarkan bagian relevan dari Prosedur Pengemasan Induk.

Catatan pengemasan bets hendaklah berisi informasi berikut:

- a) nama dan nomor bets produk;
- b) tanggal dan waktu tiap kegiatan pengemasan;
- c) identifikasi (paraf) operator yang melakukan berbagai langkah pengemasan yang signifikan dan, di mana perlu paraf personel yang memeriksa tiap kegiatan ini;
- d) catatan pemeriksaan terhadap identitas dan konformitas dengan Prosedur Pengemasan Induk termasuk hasil pengawasan selama-proses;
- e) rincian kegiatan pengemasan yang dilakukan, termasuk referensi peralatan dan jalur pengemasan yang digunakan;
- f) apabila dimungkinkan, sampel bahan pengemas cetak yang digunakan, termasuk spesimen dari kodifikasi bets, pencetakan tanggal daluwarsa serta semua pencetakan tambahan; dan
- g) catatan mengenai masalah khusus yang terjadi termasuk uraiannya dengan tanda tangan pengesahan untuk semua penyimpangan terhadap Prosedur Pengemasan Induk.

PROSEDUR DAN CATATAN

Penerimaan

10.23 Hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan penerimaan untuk tiap pengiriman tiap bahan awal, (termasuk produk ruahan, produk antara atau produk jadi), bahan pengemas primer, sekunder dan bahan pengemas cetak.

10.24 Catatan penerimaan hendaklah mencakup:

- a) nama bahan pada surat pengiriman dan wadah;
- b) nama “internal” dan/atau kode bahan [bila tidak sama dengan a)];
- c) tanggal penerimaan;
- d) nama pemasok dan, bila mungkin, nama pabrik pembuat;
- e) nomor bets atau referen pabrik pembuat;

- f) jumlah total dan jumlah wadah yang diterima;
- g) nomor bets yang diberikan setelah penerimaan; dan
- h) komentar yang relevan.

10.25 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk penandaan karantina internal dan penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan bahan lain, sesuai keperluan.

Pengambilan Sampel

10.26 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk pengambilan sampel yang mencakup, metode dan alat yang digunakan, jumlah yang diambil dan tindakan pengamanan yang diperhatikan untuk menghindari kontaminasi terhadap bahan atau penurunan mutu.

Pengujian

10.27 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk pengujian bahan dan produk yang diperoleh dari tiap tahap produksi yang menguraikan metode dan alat yang harus digunakan. Pengujian yang dilaksanakan hendaklah dicatat.

Prosedur Pembersihan dan Sanitasi

10.28 Prosedur tertulis hendaklah ditetapkan untuk pembersihan alat dan persetujuan untuk penggunaan bagi produksi obat, termasuk produk antara. Prosedur pembersihan hendaklah rinci supaya operator dapat melakukan pembersihan tiap jenis alat secara konsisten dan efektif. Prosedur hendaklah mencantumkan:

- a) penanggung jawab untuk pembersihan alat;
- b) jadwal pembersihan, termasuk sanitasi, bila perlu;
- c) deskripsi lengkap dari metode pembersihan dan bahan pembersih yang digunakan termasuk pengenceran bahan pembersih yang digunakan;
- d) instruksi pembongkaran dan pemasangan kembali tiap bagian alat, bila perlu, untuk memastikan pembersihan yang benar;

- e) instruksi untuk menghilangkan atau meniadakan identitas bets sebelumnya;
- f) instruksi untuk melindungi alat yang sudah bersih terhadap kontaminasi sebelum digunakan;
- g) pemeriksaan kebersihan alat segera sebelum digunakan; dan
- h) menetapkan jangka waktu maksimum yang sesuai untuk pelaksanaan pembersihan alat setelah selesai digunakan produksi

10.29 Tanpa kecuali, prosedur pembersihan, sanitasi dan higiene hendaklah divalidasi dan dievaluasi secara berkala untuk memastikan efektivitas prosedur memenuhi persyaratan.

10.30 Hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan pelaksanaan tindakan dan, bila perlu, kesimpulan yang dicapai untuk pembersihan dan sanitasi, hal - hal tentang personel termasuk pelatihan, seragam kerja, higiene; pemantauan lingkungan dan pengendalian hama.

Lain-lain

10.31 Hendaklah tersedia prosedur pelulusan dan penolakan untuk bahan dan produk dan secara khusus pelulusan untuk penjualan produk jadi oleh personel yang berwenang. Semua catatan hendaklah dapat diakses oleh personel yang berwenang. Tersedia sistem yang dapat menunjukkan pengamatan khusus dan perubahan pada data kritis.

10.32 Catatan mengenai distribusi tiap bets produk hendaklah dipelihara untuk memfasilitasi penarikan bets bila perlu.

10.33 Hendaklah tersedia secara tertulis kebijakan, prosedur, protokol, laporan dan catatan yang berkaitan mengenai tindakan yang harus diambil atau kesimpulan yang dicapai, di mana berlaku, untuk:

- validasi dan kualifikasi proses, peralatan dan sistem;
- rakitan peralatan dan kalibrasi;
- transfer teknologi;
- pemeliharaan, pembersihan dan sanitasi;

- hal yang berkaitan dengan personel termasuk daftar tanda tangan, pelatihan CPOB dan masalah teknis, pakaian dan higiene dan verifikasi efektivitas pelatihan;
- pemantauan lingkungan;
- pengendalian hama;
- keluhan;
- penarikan obat;
- produk kembalian;
- pengendalian perubahan;
- investigasi penyimpangan dan ketidaksesuaian;
- inspeksi diri terkait kualitas/ pemenuhan CPOB;
- ringkasan catatan di mana berlaku (misal pengkajian mutu produk); dan
- audit pemasok.

10.34 Hendaklah tersedia prosedur pengoperasian yang jelas untuk peralatan utama yang digunakan untuk produksi dan pengujian.

10.35 Hendaklah disediakan buku log untuk mencatat peralatan utama atau kritis untuk pengujian dan produksi dan area tempat produk diproduksi. Pencatatan dilakukan dalam bentuk kronologis, sesuai keperluan, semua kegiatan validasi, kalibrasi, pemeliharaan, pembersihan dan perbaikan, termasuk tanggal, identitas personel yang melaksanakan kegiatan tersebut.

10.36 Indeks dokumen dalam Sistem Mutu Industri Farmasi hendaklah tersedia.

BAB 11**KEGIATAN ALIH DAYA****PRINSIP**

Aktivitas yang tercakup dalam Pedoman CPOB yang dialihdayakan hendaklah didefinisikan, disetujui dan dikendalikan dengan benar untuk menghindarkan kesalahpahaman yang dapat menghasilkan produk atau pekerjaan dengan mutu yang tidak memuaskan. Hendaklah dibuat kontrak tertulis antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak yang secara jelas menentukan peran dan tanggung jawab masing-masing pihak. Sistem Mutu Industri Farmasi dari Pemberi Kontrak hendaklah menyatakan secara jelas prosedur pelulusan tiap bets produk untuk diedarkan yang menjadi tanggung jawab penuh Kepala Pemastian Mutu.

Catatan: Bab ini meliputi tanggung jawab industri farmasi terhadap Badan POM dalam pemberian Izin Edar dan Izin Industri Farmasi. Hal ini tidak dimaksudkan untuk memengaruhi tanggung jawab legal dari Penerima Kontrak dan Pemberi Kontrak terhadap konsumen.

UMUM

- 1.1 Hendaklah dibuat kontrak tertulis yang meliputi semua kegiatan alih daya, produk atau pekerjaan dan semua pengaturan teknis terkait.
- 1.2 Semua pengaturan untuk kegiatan alih daya termasuk usulan perubahan teknis atau perubahan lain hendaklah sesuai dengan peraturan regulasi dan Izin Edar untuk produk terkait.
- 1.3 Jika pemegang Izin Edar dan Izin Industri Farmasi tidak sama, pengaturan yang tepat hendaklah dibuat dengan mempertimbangkan semua prinsip yang dijelaskan dalam bab ini dan mengikuti peraturan yang berlaku.
- 1.4 Pembuatan obat alih daya di Indonesia hanya dapat dilakukan oleh industri farmasi yang memiliki sertifikat CPOB yang berlaku yang diterbitkan oleh Badan POM.

PEMBERI KONTRAK

- 1.5 Sistem Mutu Industri Farmasi Pemberi Kontrak hendaklah mencakup pengawasan dan pengkajian terhadap kegiatan alih daya. Pemberi Kontrak bertanggung jawab secara penuh untuk menjamin ada proses yang memastikan pengawasan terhadap kegiatan alih daya. Proses ini hendaklah memasukkan prinsip manajemen risiko mutu termasuk:
 - 1.5.1 sebelum kegiatan alih daya dilaksanakan, Pemberi Kontrak bertanggung jawab untuk menilai legalitas, kesesuaian dan kompetensi Penerima Kontrak untuk dapat dengan sukses melaksanakan kegiatan alih daya. Pemberi kontrak juga bertanggung jawab untuk memastikan, melalui kontrak, bahwa semua prinsip dan Pedoman CPOB diikuti;
 - 1.5.2 Pemberi Kontrak hendaklah menyediakan semua informasi dan pengetahuan yang diperlukan kepada Penerima Kontrak untuk melaksanakan pekerjaan yang dialihdayakan secara benar sesuai peraturan yang berlaku dan Izin Edar produk terkait. Pemberi Kontrak hendaklah memastikan bahwa Penerima Kontrak memahami sepenuhnya masalah yang berkaitan dengan produk atau pekerjaan yang dapat membahayakan bangunan-fasilitas, peralatan, personel, bahan atau produk lain; dan
 - 1.5.3 Pemberi Kontrak hendaklah memantau dan mengkaji kinerja Penerima Kontrak dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan dan pelaksanaannya.
- 1.6 Kepala Pemastian Mutu Pemberi Kontrak hendaklah:
 - 1.6.1 bertanggung jawab untuk mengkaji dan menilai semua catatan dan hasil yang terkait dengan kegiatan alih daya; dan
 - 1.6.2 memastikan, baik sendiri maupun berdasarkan konfirmasi dari Kepala Pemastian Mutu dari Penerima Kontrak, bahwa semua produk dan bahan yang dikirim oleh Penerima Kontrak telah diproses sesuai dengan CPOB dan Izin Edar.

PENERIMA KONTRAK

- 1.7 Penerima Kontrak hendaklah dapat melaksanakan pekerjaan yang diberikan oleh Pemberi Kontrak dengan memuaskan misal memiliki bangunan-fasilitas, peralatan, pengetahuan, pengalaman, dan personel yang kompeten.
- 1.8 Penerima Kontrak hendaklah memastikan bahwa semua produk, bahan dan transfer pengetahuan yang diterima sesuai dengan tujuan alih daya.
- 1.9 Penerima Kontrak tidak boleh mengalihkan pekerjaan apa pun yang dipercayakan sesuai kontrak, tanpa terlebih dahulu dievaluasi, disetujui dan didokumentasikan oleh Pemberi Kontrak. Pengaturan antara Penerima Kontrak dengan pihak ketiga manapun hendaklah memastikan ketersediaan informasi dan pengetahuan, termasuk penilaian kesesuaian pihak ketiga, yang dilakukan dengan cara yang sama seperti yang dilakukan antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak.
- 1.10 Penerima Kontrak tidak boleh melakukan perubahan apa pun, di luar kontrak, yang dapat berpengaruh buruk pada mutu produk alih daya dari Pemberi Kontrak.
- 1.11 Penerima Kontrak hendaklah memahami bahwa kegiatan alih daya, termasuk kontrak analisis, dapat diperiksa oleh Badan POM.

KONTRAK

- 1.12 Kontrak tertulis hendaklah dibuat antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak dengan menetapkan tanggung jawab masing-masing pihak dan jalur komunikasi terkait dengan kegiatan alih daya. Aspek teknis dari kontrak hendaklah dibuat oleh personel yang memiliki kompetensi dan pengetahuan yang sesuai dengan kegiatan alih daya dan CPOB. Semua pengaturan kegiatan alih daya harus sesuai dengan peraturan dan Izin Edar produk terkait dan disetujui oleh kedua belah pihak.
- 1.13 Kontrak hendaklah menguraikan secara jelas pihak yang bertanggung jawab melaksanakan setiap tahapan pada kegiatan alih daya, misal transfer teknologi, rantai pasokan, subkontrak (bila ada), mutu dan

pembelian bahan, pengujian dan pelulusan bahan, pelaksanaan produksi dan pengawasan mutu, (termasuk pengawasan selama-proses, pengambilan sampel, analisis dan uji stabilitas).

- 1.14 Semua catatan terkait dengan kegiatan alih daya, misal catatan pengolahan, analisis dan distribusi, serta sampel pembandingan hendaklah disimpan oleh atau disediakan untuk Pemberi Kontrak. Semua catatan yang relevan untuk penilaian mutu produk, bila terjadi keluhan atau cacat produk atau menyelidiki kasus dugaan pemalsuan, hendaklah dapat diakses dan ditetapkan dalam prosedur yang dibuat oleh Pemberi Kontrak.
- 1.15 Kontrak hendaklah mencakup izin bagi Pemberi Kontrak untuk menginspeksi kegiatan alih daya yang dilaksanakan oleh Penerima Kontrak atau pihak ketiga yang telah disetujui bersama.

BAB 12**KUALIFIKASI DAN VALIDASI****PRINSIP**

Bab ini menguraikan prinsip kualifikasi dan validasi yang diterapkan di fasilitas, peralatan, sarana penunjang, dan proses yang digunakan pada pembuatan obat dan juga dapat digunakan sebagai pedoman tambahan untuk bahan aktif obat tanpa persyaratan tambahan pada Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik. CPOB mempersyaratkan industri farmasi mengendalikan aspek kritis kegiatan yang dilakukan melalui kualifikasi dan validasi sepanjang siklus hidup produk dan proses. Tiap perubahan yang direncanakan terhadap fasilitas, peralatan, sarana penunjang, dan proses, yang dapat memengaruhi mutu produk, hendaklah didokumentasikan secara formal dan dampak pada status validasi atau strategi pengendaliannya dinilai. Sistem komputerisasi yang digunakan untuk pembuatan obat hendaklah juga divalidasi sesuai dengan persyaratan Aneks 7 Sistem Komputerisasi. Konsep dan pedoman yang relevan yang disajikan dalam *ICH Q8, Q9, Q10, dan Q11* hendaklah juga diperhitungkan.

UMUM

Pendekatan manajemen risiko mutu hendaklah diterapkan sepanjang siklus hidup obat. Sebagai bagian dari sistem manajemen risiko mutu, keputusan mengenai cakupan dan luas kualifikasi-validasi fasilitas, peralatan, sarana penunjang, dan proses hendaklah didasarkan pada penilaian risiko yang dijustifikasi dan didokumentasikan. Validasi retrospektif tidak lagi dianggap sebagai pendekatan yang dapat diterima.

Data pendukung kualifikasi dan/atau studi validasi yang diperoleh dari sumber di luar program industri dapat digunakan, dengan syarat pendekatan ini telah dijustifikasi dan ada jaminan yang memadai bahwa pengendalian telah dilakukan saat mengambil alih data tersebut.

PENGGORGANISASIAN DAN PERENCANAAN KUALIFIKASI DAN VALIDASI

- 12.1 Semua kegiatan kualifikasi dan validasi hendaklah direncanakan dengan mempertimbangkan siklus hidup fasilitas, peralatan, sarana penunjang, proses dan produk.
- 12.2 Kegiatan kualifikasi dan validasi hendaklah hanya dilakukan oleh personel yang telah mendapat pelatihan dan mengikuti prosedur yang telah disetujui.
- 12.3 Personel yang diberi tanggung jawab untuk kualifikasi/validasi hendaklah melapor sebagaimana ditetapkan dalam Sistem Mutu Industri Farmasi walaupun personel terkait mungkin bukan bagian dari manajemen mutu atau pemastian mutu. Namun, hendaklah tersedia fungsi pengawasan terhadap mutu yang memadai di sepanjang siklus hidup validasi.
- 12.4 Elemen kunci program kualifikasi dan validasi hendaklah ditetapkan secara jelas dan didokumentasikan dalam Rencana Induk Validasi (RIV) atau dokumen lain yang setara.
- 12.5 Dokumen RIV atau yang setara hendaklah menetapkan sistem kualifikasi/validasi dan sekurang-kurangnya mencakup informasi berikut:
 - a) kebijakan kualifikasi dan validasi;
 - b) struktur organisasi termasuk peran dan tanggung jawab pada kegiatan kualifikasi dan validasi;
 - c) ringkasan fasilitas, peralatan, sistem, dan proses dan status kualifikasi dan validasi;
 - d) pengendalian perubahan dan penanganan penyimpangan pada kualifikasi dan validasi;
 - e) pedoman dalam pengembangan kriteria keberterimaan;
 - f) acuan dokumen yang digunakan; dan
 - g) strategi kualifikasi dan validasi, termasuk rekualifikasi, bila diperlukan.
- 12.6 Untuk proyek berskala besar dan kompleks, perencanaan yang lebih detail dan rencana validasi yang terpisah dapat membantu kejelasan.

- 12.7 Pendekatan manajemen risiko mutu hendaklah digunakan untuk kegiatan kualifikasi dan validasi. Dalam hal peningkatan pengetahuan dan pemahaman setiap perubahan selama proyek berlangsung atau selama produksi komersial berjalan, penilaian risiko hendaklah diulangi, jika diperlukan. Penilaian risiko yang dilakukan untuk mendukung kegiatan kualifikasi dan validasi hendaklah didokumentasikan dengan jelas.
- 12.8 Pemeriksaan yang memadai hendaklah disatukan ke dalam hasil kualifikasi dan validasi untuk memastikan integritas semua data yang diperoleh.

DOKUMENTASI, TERMASUK RIV

- 12.9 Cara dokumentasi yang baik penting untuk mendukung pengelolaan pengetahuan (*knowledge management*) sepanjang siklus hidup produk.
- 12.10 Semua dokumen yang dihasilkan selama kualifikasi dan validasi hendaklah disetujui dan disahkan oleh personel yang diberi wewenang sebagaimana ditetapkan dalam Sistem Mutu Industri Farmasi.
- 12.11 Saling keterkaitan antardokumen dalam proyek validasi yang kompleks hendaklah ditetapkan dengan jelas.
- 12.12 Protokol validasi hendaklah disiapkan dengan menetapkan sistem, atribut dan parameter kritis, serta kriteria keberterimaan.
- 12.13 Jika sesuai, dokumen kualifikasi dapat digabungkan bersama, misal Kualifikasi Instalasi (KI) dan Kualifikasi Operasional (KO).
- 12.14 Bila protokol validasi dan dokumentasi lain disediakan oleh pihak ketiga yang menyediakan jasa validasi, personel yang diberi wewenang di lokasi pabrik terkait hendaklah memastikan kesesuaian dan kepatuhan terhadap prosedur internal sebelum disetujui. Protokol dari pemasok dapat dilengkapi dengan dokumentasi/ protokol uji tambahan sebelum digunakan.

- 12.15 Setiap perubahan signifikan terhadap protokol yang disetujui selama pelaksanaan validasi, misal kriteria keberterimaan, parameter operasional, dan lain-lain, hendaklah didokumentasikan sebagai penyimpangan dan dijustifikasi secara ilmiah.
- 12.16 Hasil yang tidak memenuhi kriteria keberterimaan yang telah ditentukan hendaklah dicatat sebagai penyimpangan dan diselidiki secara menyeluruh sesuai prosedur internal. Setiap implikasinya terhadap validasi hendaklah dituangkan dalam laporan.
- 12.17 Pengkajian dan pengambilan kesimpulan validasi hendaklah dilaporkan dan hasil yang diperoleh dibandingkan dengan kriteria keberterimaan. Tiap perubahan terhadap kriteria keberterimaan hendaklah dijustifikasi secara ilmiah dan rekomendasi akhir dibuat sebagai hasil validasi.
- 12.18 Pelulusan formal untuk tahap berikutnya dalam kualifikasi dan validasi proses hendaklah disahkan oleh personel yang bertanggung jawab baik sebagai bagian dari persetujuan laporan validasi maupun sebagai dokumen ringkasan terpisah. Persetujuan bersyarat untuk melanjutkan ke tahap kualifikasi berikutnya dapat diberikan jika kriteria keberterimaan tertentu atau penyimpangan belum sepenuhnya ditangani namun tersedia penilaian yang terdokumentasi bahwa tidak ada dampak signifikan pada kegiatan selanjutnya.

TAHAP KUALIFIKASI UNTUK PERALATAN, FASILITAS, SARANA PENUNJANG, DAN SISTEM.

- 12.19 Kegiatan kualifikasi hendaklah mempertimbangkan semua tahap mulai dari pengembangan awal sesuai spesifikasi kebutuhan pengguna sampai pada akhir penggunaan peralatan, fasilitas, sarana penunjang, atau sistem. Tahap utama dan beberapa kriteria yang disarankan (walaupun hal ini tergantung pada keadaan tiap proyek dan mungkin bisa berbeda) dapat disertakan dalam setiap urutan berikut:

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)

- 12.20 Spesifikasi peralatan, fasilitas, sarana penunjang atau sistem hendaklah didefinisikan dalam SKP dan/atau spesifikasi fungsional. Unsur-unsur penting mutu perlu mulai ditetapkan pada tahap ini dan dilakukan mitigasi risiko CPOB sampai tingkat keberterimaan. SKP hendaklah menjadi dasar acuan selama siklus hidup validasi.

Kualifikasi Desain (KD)

- 12.21 Unsur berikut dalam kualifikasi peralatan, fasilitas, sarana penunjang, atau sistem adalah KD di mana kepatuhan desain pada CPOB hendaklah dibuktikan dan didokumentasikan. Verifikasi terhadap persyaratan spesifikasi kebutuhan pengguna hendaklah dilakukan selama kualifikasi desain.

Factory Acceptance Testing (FAT) /Site Acceptance Testing (SAT)

- 12.22 Bila perlu, evaluasi terhadap peralatan di lokasi pemasok dilakukan sebelum pengiriman, terutama jika menyangkut teknologi baru atau teknologi yang kompleks.
- 12.23 Bila perlu, sebelum pemasangan peralatan, hendaklah dilakukan konfirmasi kesesuaian peralatan dengan SKP/spesifikasi fungsional di lokasi pemasok.
- 12.24 Bila sesuai dan dapat dijustifikasi, pengkajian dokumentasi dan beberapa pengujian dapat dilakukan saat *FAT* atau tahap lain tanpa perlu mengulangi kembali di lokasi pabrik pada saat KI/KO, jika dapat ditunjukkan bahwa fungsinya tidak terpengaruh oleh transportasi dan pemasangan.
- 12.25 *FAT* dapat dilengkapi dengan pelaksanaan *SAT* setelah peralatan diterima di lokasi pabrik.

Kualifikasi Instalasi (KI)

- 12.26 Kualifikasi Instalasi (KI) hendaklah dilakukan terhadap peralatan, fasilitas, sarana penunjang atau sistem.
- 12.27 KI hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut:
- a) verifikasi kebenaran instalasi komponen, instrumentasi, peralatan, pemipaan, dan peralatan penunjang sesuai dengan gambar teknis dan spesifikasi;
 - b) verifikasi kebenaran instalasi terhadap kriteria yang telah ditentukan;
 - c) pengumpulan dan pemeriksaan dokumen instruksi kerja dan instruksi pengoperasian serta instruksi perawatan peralatan dari pemasok;
 - d) kalibrasi instrumen; dan
 - e) verifikasi bahan konstruksi.

Kualifikasi Operasional (KO)

- 12.28 KO umumnya dilakukan setelah KI, namun, bergantung pada kompleksitas peralatan, bisa saja dilakukan sebagai kombinasi Kualifikasi Instalasi/Operasional (KIO).
- 12.29 KO hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut::
- a) pengujian yang dikembangkan berdasar pemahaman proses, sistem, dan peralatan untuk memastikan sistem beroperasi sesuai desain; dan
 - b) pengujian untuk mengonfirmasi batas operasi atas dan batas operasi bawah, dan/atau kondisi "terburuk".
- 12.30 Penyelesaian KO yang berhasil hendaklah digunakan untuk memfinalisasi prosedur operasional dan prosedur pembersihan, pelatihan operator, dan persyaratan perawatan preventif.

Kualifikasi Kinerja (KK)

- 12.31 KK umumnya dilakukan setelah KI dan KO berhasil. Namun, mungkin dalam beberapa kasus, pelaksanaannya bersamaan dengan KO atau Validasi Proses.
- 12.32 KK hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut:
- a) pengujian dengan menggunakan bahan yang dipakai di produksi, bahan pengganti yang memenuhi spesifikasi, atau produk simulasi yang terbukti mempunyai sifat yang setara pada kondisi operasional normal dengan ukuran bets kondisi terburuk. Hendaklah dilakukan justifikasi terhadap frekuensi pengambilan sampel yang digunakan untuk mengonfirmasi pengendalian proses; dan
 - b) pengujian hendaklah mencakup rentang operasional proses yang diinginkan, kecuali jika tersedia bukti terdokumentasi dari tahap pengembangan yang telah mengonfirmasikan rentang operasional.

KUALIFIKASI ULANG

- 12.33 Hendaklah dilakukan evaluasi terhadap peralatan, fasilitas, sarana penunjang, dan sistem secara berkala untuk memastikan bahwa status kualifikasi tetap terkendali.
- 12.34 Bila diperlukan kualifikasi ulang dan dilakukan pada periode waktu tertentu, periode hendaklah dijustifikasi dan kriteria untuk evaluasi ditetapkan. Selanjutnya, kemungkinan perubahan kecil dari waktu ke waktu hendaklah dinilai.

VALIDASI PROSES

Umum

- 12.35 Ketentuan dan prinsip yang diuraikan dalam Butir-butir ini berlaku untuk pembuatan semua bentuk sediaan obat. Hal tersebut mencakup validasi awal dari proses baru, validasi bila terjadi perubahan proses, transfer lokasi pembuatan, dan verifikasi proses *on-going*. Secara implisit tertuang dalam bab ini bahwa proses pengembangan produk yang tangguh diperlukan agar validasi proses berhasil.

12.36 Validasi proses dapat diterapkan bersamaan dengan pedoman tentang Validasi Proses yang relevan.

12.36.1 Pedoman tentang Validasi Proses dimaksudkan untuk memberikan panduan mengenai informasi dan data yang diperlukan dalam pengajuan izin ke regulator. Namun, persyaratan CPOB untuk validasi proses berlanjut sepanjang siklus hidup produk.

12.36.2 Pendekatan ini hendaklah diterapkan untuk menautkan pengembangan produk dan proses. Hal ini akan memastikan proses pembuatan skala komersial tervalidasi dan dijaga agar proses produksi skala komersial rutin selalu dalam keadaan terkendali.

12.37 Proses pembuatan dapat dikembangkan dengan menggunakan pendekatan tradisional atau pendekatan verifikasi kontinu. Namun, terlepas dari pendekatan apa pun yang digunakan, harus dibuktikan ketangguhan proses dan memastikan mutu produk yang konsisten sebelum produk diluluskan ke pasar. Bila memungkinkan, program validasi prospektif hendaklah diterapkan pada proses pembuatan yang menggunakan pendekatan tradisional sebelum mendapatkan Izin Edar. Validasi retrospektif merupakan pendekatan yang tidak lagi dapat diterima.

12.38 Validasi proses produk baru hendaklah mencakup semua kekuatan produk yang akan dipasarkan dan lokasi pembuatan. *Bracketing* dapat dijustifikasi untuk produk baru berdasarkan pengetahuan proses yang ekstensif dari tahap pengembangan bersamaan dengan program verifikasi *on-going* yang sesuai.

12.39 Untuk validasi proses produk yang ditransfer dari satu lokasi ke lokasi lain atau pindah fasilitas dalam lokasi yang sama, pendekatan *bracketing* dapat mengurangi jumlah bets validasi. Namun, pengetahuan produk yang sudah diproduksi, termasuk isi dari validasi sebelumnya hendaklah tersedia. Kekuatan, ukuran bets dan ukuran kemasan/jenis wadah yang berbeda juga dapat menggunakan pendekatan *bracketing* jika telah dijustifikasi.

- 12.40 Proses pembuatan dan pengendalian produk yang ditransfer ke lokasi lain harus sesuai dengan Izin Edar dan memenuhi standar Izin Edar terkini untuk jenis produk tersebut. Variasi terhadap Izin Edar hendaklah diserahkan sesuai ketentuan yang berlaku.
- 12.41 Validasi proses hendaklah menetapkan bahwa semua atribut mutu dan parameter proses yang dianggap penting untuk memastikan keadaan terkendali dan mutu produk yang memenuhi persyaratan dapat dipenuhi secara konsisten oleh proses tersebut. Dasar penetapan parameter proses dan atribut mutu yang kritis atau tidak kritis hendaklah didokumentasikan dengan jelas, dengan mempertimbangkan hasil penilaian risiko.
- 12.42 Pada umumnya bets yang diproduksi untuk validasi proses hendaklah berukuran sama dengan bets yang dimaksudkan untuk skala komersial dan penggunaan ukuran bets lain hendaklah dijustifikasi.
- 12.43 Peralatan, fasilitas, sarana penunjang, dan sistem yang digunakan untuk validasi proses hendaklah sudah dikualifikasi. Metode pengujian hendaklah divalidasi sesuai tujuan penggunaannya.
- 12.44 Pendekatan apa pun yang digunakan untuk semua produk, pemahaman proses dari studi pengembangan atau sumber lain hendaklah dapat diakses oleh bagian pembuatan, kecuali jika ada justifikasi lain dan menjadi pedoman untuk aktivitas validasi.
- 12.45 Pada pelaksanaan bets validasi, personel dari bagian produksi, pengembangan, atau penanggung jawab transfer dari kedua pihak perlu dilibatkan. Semua bets hendaklah dibuat oleh personel yang mendapat pelatihan sesuai persyaratan CPOB menggunakan dokumen yang telah disetujui. Diharapkan personel produksi terlibat dalam pembuatan bets validasi untuk memudahkan pemahaman produk.
- 12.46 Pemasok bahan awal dan pengemas kritis hendaklah dikualifikasi sebelum bets validasi mulai diproduksi. Jika tidak, hendaklah dibuat justifikasi berbasis prinsip manajemen risiko mutu yang didokumentasikan.

- 12.47 Ketersediaan pengetahuan proses, yang mendasari justifikasi *design space* dan pengembangan model matematis (jika digunakan), sangat penting untuk memastikan strategi pengendalian proses.
- 12.48 Jika bets validasi akan dipasarkan, hendaklah ditetapkan lebih dulu prosedur pelulusan bets validasi. Kondisi produksi hendaklah sepenuhnya memenuhi persyaratan CPOB, kriteria keberterimaan validasi, dan kriteria verifikasi proses kontinu (jika digunakan), serta sesuai dengan dokumen Izin Edar atau dokumen uji klinik yang disetujui.
- 12.49 Validasi proses obat untuk uji klinik mengacu pada Aneks 6 Pembuatan Obat Uji Klinik.

Validasi Konkuren

- 12.50 Dalam kondisi di luar kebiasaan, ketika ada rasio manfaat-risiko yang besar bagi pasien, dimungkinkan untuk tidak menyelesaikan program validasi sebelum produksi rutin dilaksanakan, maka validasi konkuren dapat digunakan. Namun, keputusan untuk melakukan validasi konkuren harus dijustifikasi dan disetujui oleh Badan POM serta didokumentasikan secara jelas dalam RIV dan disetujui oleh Kepala Pemastian Mutu.
- 12.51 Jika pendekatan validasi konkuren telah diadopsi, hendaklah tersedia data yang memadai untuk mendukung kesimpulan bahwa tiap bets produk yang dihasilkan seragam dan memenuhi kriteria keberterimaan. Hasil dan kesimpulan hendaklah didokumentasikan secara formal dan tersedia bagi Kepala Pemastian Mutu untuk pelulusan bets.

Validasi Proses Tradisional

- 12.52 Dalam pendekatan tradisional, sejumlah bets produk diproduksi dalam kondisi rutin untuk memastikan reproduibilitas.
- 12.53 Jumlah bets yang diproduksi dan jumlah sampel yang diambil hendaklah didasarkan pada prinsip manajemen risiko mutu,

memungkinkan dibuat rentang variasi normal dan tren serta menghasilkan cukup data untuk dievaluasi. Setiap industri farmasi harus menentukan dan memberi justifikasi jumlah bets yang diperlukan untuk memberikan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.

- 12.54 Tanpa mengurangi persyaratan pada butir 12.53, pada umumnya minimal produksi tiga bets berturut-turut dalam kondisi rutin dapat merupakan validasi proses. Alternatif jumlah bets dapat dipertimbangkan dari justifikasi apakah ada metode pembuatan standar yang telah digunakan dan apakah produk atau proses yang mirip telah digunakan sebelumnya di pabrik tersebut. Data pelaksanaan validasi awal dengan tiga bets mungkin dapat ditambahkan pada data yang diperoleh dari bets berikutnya sebagai bagian dari pelaksanaan verifikasi *on-going*.
- 12.55 Protokol validasi proses hendaklah disiapkan dengan menjelaskan parameter proses kritis/*critical process parameter (CPP)*, atribut mutu kritis/*critical quality attribute (CQA)* dan kriteria keberterimaan terkait yang hendaklah berdasarkan pada data pengembangan atau pemahaman proses yang terdokumentasi.
- 12.56 Protokol validasi proses hendaklah mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut:
- a) penjelasan singkat tentang proses dan mengacu Prosedur Pengolahan Induk masing-masing;
 - b) fungsi dan tanggung jawab;
 - c) ringkasan *CQA* untuk diinvestigasi;
 - d) ringkasan *CPP* dan batasan yang terkait;
 - e) ringkasan atribut dan parameter lain (tidak kritis) yang akan diinvestigasi atau dipantau selama kegiatan validasi, dan alasan penyertaannya;
 - f) daftar peralatan/fasilitas yang akan digunakan (termasuk alat ukur/alat pantau/alat perekam) termasuk status kalibrasi;
 - g) daftar metode analisis dan validasi metode, yang sesuai;
 - h) usulan parameter pengawasan selama-proses dengan kriteria keberterimaan dan alasan pemilihan masing-masing pengawasan selama-proses;

- i) pengujian tambahan yang akan dilakukan, dengan kriteria keberterimaan;
- j) pola pengambilan sampel dan alasannya;
- k) metode mencatat dan mengevaluasi hasil; dan
- l) proses pelulusan bets dan sertifikasi bets (bila diperlukan).

Verifikasi Proses Kontinu

- 12.57 Untuk produk yang dikembangkan berdasarkan pendekatan *quality by design (QbD)*, selama proses pengembangan telah ditetapkan secara ilmiah, strategi pengendalian, yang memberikan tingkat kepastian mutu produk yang tinggi, maka verifikasi proses secara kontinu dapat dilakukan sebagai alternatif untuk validasi proses tradisional.
- 12.58 Metode untuk memverifikasi proses hendaklah ditetapkan. Strategi pengendalian proses berbasis sains hendaklah tersedia bagi atribut yang diperlukan untuk bahan-bahan yang diterima, *CQA*, dan *CPP* untuk mengonfirmasi realisasi produk. Hal ini hendaklah juga mencakup evaluasi strategi pengendalian proses secara reguler. Perangkat *Process Analytical Technology (PAT)* dan pengendalian proses secara statistik *multivariate* dapat digunakan. Tiap industri farmasi hendaklah menentukan dan menjustifikasi jumlah bets yang diperlukan untuk menunjukkan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.
- 12.59 Prinsip umum yang ditetapkan dalam Butir 12.35 – 12.49 di atas tetap berlaku.

Pendekatan Hibrida

- 12.60 Hibrida dari pendekatan tradisional dan verifikasi proses kontinu dapat digunakan bilamana sudah diperoleh pengetahuan dan pemahaman yang tinggi mengenai produk dan proses yang diperoleh dari pengalaman pembuatan dan data riwayat bets.
- 12.61 Pendekatan ini juga dapat digunakan untuk kegiatan validasi pascaperubahan atau selama verifikasi proses *on-going* meskipun

produk tersebut pada awalnya divalidasi dengan menggunakan pendekatan tradisional.

Verifikasi Proses *On-going* selama Siklus Hidup Produk

- 12.62 Butir 12.62 - 12.66 berlaku untuk ketiga pendekatan validasi proses di atas, yaitu tradisional, kontinu, dan hibrida.
- 12.63 Industri Farmasi hendaklah memantau mutu produk untuk memastikan bahwa keadaan terkendali dipertahankan sepanjang siklus hidup produk dengan evaluasi tren proses yang relevan.
- 12.64 Luas dan frekuensi verifikasi proses *on-going* hendaklah dikaji secara berkala. Persyaratan dapat dimodifikasi pada tahapan mana pun di sepanjang siklus hidup produk, dengan mempertimbangkan tingkat pemahaman proses dan kinerja proses saat ini.
- 12.65 Verifikasi proses *on-going* hendaklah dilakukan berdasarkan protokol yang disetujui atau dokumen lain yang setara. Laporan hendaklah disiapkan untuk mendokumentasikan hasil yang diperoleh. Hendaklah digunakan perangkat statistik yang sesuai untuk mendukung kesimpulan yang berkaitan dengan variabilitas dan kapabilitas proses serta untuk memastikan keadaan terkendali.
- 12.66 Verifikasi proses *on-going* hendaklah digunakan sepanjang siklus hidup produk untuk mendukung status validasi produk sebagaimana didokumentasikan dalam Pengkajian Mutu Produk. Perubahan bertahap dari waktu ke waktu hendaklah juga dipertimbangkan dan kebutuhan untuk tindakan tambahan apa pun hendaklah dinilai, misal pengambilan sampel yang diperbanyak.

VERIFIKASI TRANSPORTASI

- 12.67 Obat jadi, obat untuk uji klinik, produk ruahan, dan sampel hendaklah diangkut dari lokasi pabrik sesuai kondisi yang ditentukan dalam Izin Edar, label yang disetujui, spesifikasi produk, atau yang dapat dijustifikasi oleh Industri Farmasi.

- 12.68 Disadari bahwa verifikasi transportasi dapat menjadi tantangan dari berbagai faktor terkait. Meskipun demikian, jalur transportasi hendaklah ditetapkan dengan jelas. Variasi musim dan variasi lain hendaklah juga dipertimbangkan saat verifikasi transportasi.
- 12.69 Penilaian risiko hendaklah dilakukan untuk mempertimbangkan dampak variabel dalam proses transportasi selain kondisi yang terus dikendalikan atau dipantau, misal penundaan transportasi, kegagalan perangkat pemantau, penambahan nitrogen cair (yang hilang), kerentanan produk dan faktor lain yang relevan.
- 12.70 Karena kondisi variabel yang diperkirakan selama transportasi, hendaklah dilakukan pemantauan dan pencatatan terus-menerus kondisi lingkungan kritis yang terpapar terhadap produk, kecuali dijustifikasi lain.

VALIDASI PENGEMASAN

- 12.71 Variasi pada parameter peralatan terutama selama proses pengemasan primer dapat berdampak signifikan terhadap integritas dan fungsi kemasan yang benar, misal strip, blister, saset dan bahan pengemas steril. Oleh karena itu peralatan pengemas primer dan sekunder untuk produk jadi dan produk ruahan hendaklah dikualifikasi.
- 12.72 Kualifikasi peralatan yang digunakan untuk pengemasan primer hendaklah dilakukan pada rentang operasional minimum dan maksimum yang ditentukan untuk parameter proses kritis seperti suhu, kecepatan mesin, dan tekanan penyegelan, atau faktor lain.

KUALIFIKASI SARANA PENUNJANG

- 12.73 Mutu uap air, air, udara, gas, dan lain-lain hendaklah dikonfirmasi setelah proses instalasi dengan menggunakan langkah-langkah kualifikasi yang dijelaskan pada butir 12.19 – 12.32 di atas.

- 12.74 Periode dan luas kualifikasi hendaklah mencerminkan variasi musim, jika ada, dan tujuan penggunaan sarana penunjang.
- 12.75 Penilaian risiko hendaklah dilakukan jika ada kemungkinan kontak langsung dengan produk, misal sistem tata udara, atau kontak tidak langsung misal melalui alat penukar panas, untuk mitigasi risiko kegagalan.

VALIDASI METODE ANALISIS

- 12.76 Semua metode analisis yang digunakan dalam kualifikasi, validasi, atau pembersihan hendaklah divalidasi dengan batas deteksi dan kuantifikasi yang tepat, jika perlu, seperti yang didefinisikan pada Bab 7 Pengawasan Mutu.
- 12.77 Jika pengujian mikroba dilakukan, metode analisis hendaklah divalidasi untuk memastikan bahwa produk tidak memengaruhi perolehan kembali mikroorganisme.
- 12.78 Bila pengujian mikroba permukaan dilakukan di ruang bersih, hendaklah dilakukan validasi pada metode analisis untuk memastikan bahwa bahan sanitasi tidak memengaruhi perolehan kembali mikroorganisme.

VALIDASI PEMBERSIHAN

- 12.79 Validasi pembersihan hendaklah dilakukan untuk mengonfirmasi efektivitas prosedur pembersihan peralatan yang kontak dengan produk. Bahan simulasi dapat digunakan dengan justifikasi ilmiah yang sesuai. Bila peralatan sejenis dikelompokkan bersama, dibutuhkan justifikasi untuk menentukan peralatan yang akan divalidasi.
- 12.80 Pemeriksaan kebersihan secara visual merupakan bagian penting dari kriteria keberterimaan dalam validasi pembersihan. Umumnya penggunaan kriteria ini secara berdiri sendiri tidak dapat diterima. Pembersihan yang diulang dan uji ulang sampai diperoleh hasil residu

yang memenuhi syarat tidak dianggap sebagai pendekatan yang dapat diterima.

- 12.81 Disadari bahwa penyelesaian program validasi pembersihan memerlukan waktu; dan pelaksanaan validasi melalui verifikasi pembersihan setelah setiap batch produksi mungkin diperlukan untuk beberapa produk, misal obat untuk uji klinik. Hendaklah tersedia cukup data hasil verifikasi untuk mendukung kesimpulan bahwa peralatan tersebut bersih dan dapat digunakan lebih lanjut.
- 12.82 Validasi hendaklah mempertimbangkan tingkat otomatisasi pada proses pembersihan. Jika proses otomatis digunakan, rentang operasi normal yang ditetapkan dari sarana penunjang dan peralatan hendaklah divalidasi.
- 12.83 Untuk semua proses pembersihan, penilaian hendaklah dilakukan untuk menentukan faktor-faktor variabel yang memengaruhi efektivitas dan kinerja pembersihan, misal operator, tingkat kerincian prosedur pembersihan seperti waktu pembilasan dll. Jika faktor variabel telah diidentifikasi, situasi terburuk hendaklah digunakan sebagai dasar untuk studi validasi pembersihan.
- 12.84 Batasan residu produk sebelumnya hendaklah didasarkan pada evaluasi toksikologi. Justifikasi untuk batasan yang dipilih hendaklah didokumentasikan dalam penilaian risiko yang mencakup semua referensi pendukung. Hendaklah ditetapkan batas keberterimaan untuk sisa bahan pembersih yang digunakan. Kriteria keberterimaan hendaklah mempertimbangkan potensi efek kumulatif dari beberapa peralatan dalam rangkaian peralatan proses (*equipment train*).
- 12.85 Makromolekul dan peptida terapeutik diketahui terdegradasi dan terdenaturasi bila terpapar pada pH ekstrem dan/atau panas, dan dapat menjadi tidak aktif secara farmakologis. Oleh karena itu, evaluasi toksikologi tidak dapat diterapkan dalam keadaan ini.
- 12.86 Jika tidak mampu untuk menguji residu produk tertentu, parameter lain yang mewakili dapat dipilih, mis. total karbon organik (*TOC*) dan konduktivitas.

- 12.87 Risiko yang ditimbulkan oleh kontaminasi mikroba dan endotoksin hendaklah dipertimbangkan selama penyusunan protokol validasi pembersihan.
- 12.88 Pengaruh waktu antara pembuatan dan pembersihan dan waktu antara pembersihan dan penggunaan hendaklah diperhitungkan untuk menentukan “waktu tunggu kotor” (*dirty hold time*) dan “waktu tunggu bersih” (*clean hold time*) untuk proses pembersihan.
- 12.89 Jika pembuatan secara kampanye dilakukan, dampak pembersihan ringan ini pada akhir kampanye hendaklah dipertimbangkan dan durasi maksimum kampanye (dalam waktu dan/atau jumlah bets) hendaklah menjadi dasar untuk pelaksanaan validasi pembersihan.
- 12.90 Bilamana dipakai pendekatan kondisi terburuk dengan menggunakan produk sebagai model validasi pembersihan, hendaklah dibuat alasan ilmiah bagi pemilihan produk untuk kondisi terburuk tersebut dan dilakukan penilaian dampak penambahan produk baru pada sistem peralatan tersebut. Kriteria untuk menentukan kondisi terburuk dapat meliputi kelarutan, kemudahan pembersihan, toksisitas, dan potensi.
- 12.91 Protokol validasi pembersihan hendaklah menentukan posisi tempat pengambilan sampel, alasan pemilihan posisi dan menentukan kriteria keberterimaan.
- 12.92 Pengambilan sampel hendaklah dilakukan dengan cara usap dan/atau bilas atau dengan cara lain tergantung pada peralatan produksi. Bahan dan metode pengambilan sampel tidak boleh memengaruhi hasil. Perolehan kembali sampel yang diambil hendaklah dibuktikan dapat dicapai dari semua material yang kontak produk dengan semua metode pengambilan sampel yang digunakan.
- 12.93 Untuk membuktikan bahwa metode pembersihan telah tervalidasi, prosedur pembersihan hendaklah diulang beberapa kali berdasarkan penilaian risiko dan memenuhi kriteria keberterimaan.
- 12.94 Bila proses pembersihan tidak efektif atau tidak sesuai untuk beberapa peralatan, hendaklah digunakan peralatan yang

dikhususkan atau tindakan lain yang sesuai untuk tiap produk seperti disebutkan pada Bab 3 Bangunan-Fasilitas, Bab 4 Peralatan dan Bab 5 Produksi.

- 12.95 Bila pembersihan peralatan dilakukan secara manual, sangat penting efektivitasnya dikonfirmasi pada periode yang telah dijustifikasi.

PENGENDALIAN PERUBAHAN

- 12.96 Pengendalian perubahan merupakan bagian penting dari pengelolaan pengetahuan dan hendaklah ditangani dalam Sistem Mutu Industri Farmasi.

- 12.97 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang merinci langkah yang diambil bila ada usul perubahan terhadap bahan awal, komponen produk, peralatan, proses, bangunan-fasilitas, ragam produk, proses produksi atau metode pengujian, ukuran bets, *design space*, atau perubahan apa pun pada siklus hidup produk yang mungkin berpengaruh pada mutu atau reproduktibilitas.

- 12.98 Bila *design space* digunakan, dampak perubahan pada *design space* hendaklah dipertimbangkan terhadap *design space* yang terdaftar dalam Izin Edar dan keperluan tindak lanjut sesuai peraturan yang berlaku.

- 12.99 Manajemen risiko mutu hendaklah digunakan untuk mengevaluasi perubahan yang direncanakan, untuk menentukan dampak potensial terhadap mutu produk, Sistem Mutu Industri Farmasi, dokumentasi, validasi, status pemenuhan persyaratan yang berlaku, kalibrasi, perawatan dan pada sistem lain untuk menghindari akibat yang tidak diinginkan dan untuk merencanakan proses validasi, verifikasi, atau upaya rekualifikasi yang diperlukan.

- 12.100 Perubahan hendaklah diotorisasi dan disetujui oleh personel yang bertanggung jawab atau personel fungsional terkait sesuai dengan yang tercantum pada Sistem Mutu Industri Farmasi.

- 12.101 Data pendukung, misal salinan dokumen, hendaklah dikaji untuk memastikan bahwa dampak perubahan telah dipertimbangkan sebelum disetujui .

- 12.102 Setelah implementasi, dan bila sesuai, hendaklah dilakukan evaluasi efektivitasnya untuk memastikan bahwa perubahan tersebut telah berhasil .

ANEKS 1

PEMBUATAN PRODUK STERIL

PRINSIP

Produk steril hendaklah dibuat dengan persyaratan khusus dengan tujuan memperkecil risiko kontaminasi mikroba, partikulat dan pirogen, yang sangat tergantung dari keterampilan, pelatihan dan sikap personel yang terlibat. Pemastian Mutu sangatlah penting dan pembuatan produk steril harus sepenuhnya mengikuti secara ketat metode pembuatan dan prosedur yang ditetapkan dengan seksama dan tervalidasi. Pelaksanaan proses akhir atau pengujian produk jadi tidak dapat dijadikan sebagai satu-satunya andalan untuk menjamin sterilitas atau aspek mutu lain.

UMUM

1. Pembuatan produk steril hendaklah dilakukan di area bersih, memasuki area ini hendaklah melalui ruang penyangga udara untuk personel dan/atau peralatan dan bahan. Area bersih hendaklah dijaga tingkat kebersihannya sesuai standar kebersihan yang ditetapkan dan dipasok dengan udara yang telah melewati filter dengan efisiensi yang sesuai.
2. Berbagai kegiatan persiapan komponen, pembuatan produk dan pengisian hendaklah dilakukan di ruang terpisah di dalam area bersih. Kegiatan pembuatan produk steril dapat digolongkan dalam dua kategori; pertama produk yang disterilkan dalam wadah akhir dan disebut juga sterilisasi akhir, kedua produk yang diproses secara aseptis pada sebagian atau semua tahap.
3. Area bersih untuk pembuatan produk steril digolongkan berdasarkan karakteristik lingkungan yang dipersyaratkan. Tiap kegiatan pembuatan membutuhkan tingkat kebersihan ruangan yang sesuai dalam keadaan operasional untuk meminimalkan risiko kontaminasi oleh partikulat dan/atau mikroba pada produk dan/atau bahan yang ditangani.
4. Kondisi “operasional” dan “nonoperasional” hendaklah ditetapkan untuk tiap ruang bersih. Keadaan “nonoperasional” adalah kondisi di mana

fasilitas telah terpasang dan beroperasi, lengkap dengan peralatan produksi tetapi tidak ada personel. Kondisi “operasional” adalah kondisi di mana fasilitas dalam keadaan berjalan sesuai modus pengoperasian yang ditetapkan dengan sejumlah tertentu personel yang sedang bekerja.

Agar tercapai kondisi “operasional” maka area tersebut hendaklah didesain untuk mencapai tingkat kebersihan udara tertentu pada kondisi “nonoperasional”.

Pada pembuatan produk steril dibedakan 4 Kelas kebersihan:

Kelas A: Zona untuk kegiatan yang berisiko tinggi, misal zona pengisian, wadah tutup karet, ampul dan vial terbuka, penyambungan secara aseptis. Umumnya kondisi ini dicapai dengan memasang unit aliran udara laminar (*laminar air flow*) di tempat kerja. Sistem udara laminar hendaklah mengalirkan udara dengan kecepatan merata berkisar 0,36 – 0,54 m/detik (nilai acuan) pada posisi kerja dalam ruang bersih terbuka.

Keadaan laminar yang selalu terjaga hendaklah dibuktikan dan divalidasi. Aliran udara searah berkecepatan lebih rendah dapat digunakan pada isolator tertutup dan kotak bersarung tangan.

Kelas B: Untuk pembuatan dan pengisian secara aseptis, Kelas ini adalah lingkungan latar belakang untuk zona Kelas A.

Kelas C dan D: Area bersih untuk melakukan tahap proses pembuatan yang mengandung risiko lebih rendah.

KLASIFIKASI RUANG BERSIH DAN SARANA UDARA BERSIH

5. Ruang bersih dan sarana udara bersih diklasifikasikan sesuai dengan EN ISO 14644-1. Klasifikasi hendaklah dibedakan dengan jelas dari pemantauan lingkungan pada saat operasional. Jumlah maksimum partikulat udara yang diperbolehkan untuk tiap kelas kebersihan adalah sebagai berikut:

Ukuran Partikel Kelas	Nonoperasional		Operasional	
	Jumlah maksimum partikel /m ³ yang diperbolehkan			
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan

6. Untuk tujuan klasifikasi zona Kelas A, perlu diambil sampel udara minimum 1 m³ per lokasi pengambilan sampel. Untuk Kelas A klasifikasi partikulat udara adalah ISO 4.8 ditentukan oleh batas jumlah partikel dengan ukuran ≥ 5,0 µm. Untuk Kelas B (nonoperasional) klasifikasi partikulat udara adalah ISO 5 untuk kedua ukuran partikel. Untuk Kelas C, klasifikasi partikulat udara adalah ISO 7 untuk nonoperasional dan ISO 8 untuk operasional. Untuk Kelas D (nonoperasional), klasifikasi partikulat udara adalah ISO 8. Untuk tujuan klasifikasi, metodologi EN/ISO 14644-1 menjelaskan jumlah lokasi minimal untuk pengambilan sampel udara dan volume sampel berdasarkan batas ukuran partikel terbesar bagi kelas kebersihan terkait serta metode untuk mengevaluasi data yang terkumpul.
7. Untuk tujuan klasifikasi hendaklah dipakai alat penghitung partikel portabel dengan selang pendek untuk pengambilan sampel, karena akan terjadi presipitasi yang tinggi dari partikel ≥5,0 µm apabila menggunakan sistem pengambilan sampel dari jarak jauh yang menggunakan selang yang panjang. Pada sistem aliran udara *unidirectional* hendaklah digunakan *sample heads* isokinetis.
8. Klasifikasi saat operasional dapat dilakukan selama kegiatan rutin, proses simulasi atau selama pelaksanaan *media fill* karena diperlukan

simulasi pada kasus terburuk untuk tujuan klasifikasi ini. EN ISO 14644-2 memberikan informasi tentang cara melakukan pengujian untuk membuktikan pencapaian secara berkesinambungan klasifikasi kebersihan yang ditetapkan.

PEMANTAUAN RUANG BERSIH DAN SARANA UDARA BERSIH

9. Ruang bersih dan sarana udara bersih hendaklah dipantau secara rutin pada saat kegiatan berlangsung dan penentuan lokasi pengambilan sampel hendaklah berdasarkan studi analisis risiko yang dilakukan secara formal dan dari data yang diperoleh selama penentuan klasifikasi ruangan dan/atau sarana udara bersih.
10. Untuk zona Kelas A, pemantauan partikel hendaklah dilakukan selama proses kritis berlangsung, termasuk perakitan alat, kecuali bila dijustifikasi bahwa kontaminasi yang terjadi dalam proses dapat merusak alat penghitung partikel atau menimbulkan bahaya, misal organisme hidup dan bahan berbahaya radiologis. Pada kasus demikian, pemantauan selama kegiatan rutin penyiapan alat hendaklah dilakukan sebelum terpapar ke risiko kontaminasi tersebut di atas. Pemantauan selama kegiatan proses yang disimulasikan hendaklah juga dilakukan. Frekuensi pengambilan sampel dan ukuran sampel dalam pemantauan zona Kelas A hendaklah ditetapkan sedemikian rupa sehingga mudah diintervensi. Kejadian yang bersifat sementara dan kegagalan sistem apa pun dapat terdeteksi dan memicu alarm bila batas waspada terlampaui. Jumlah rendah dari partikel yang berukuran $\geq 5,0 \mu\text{m}$ di lokasi di titik pengisian pada saat proses pengisian berlangsung tidak selalu dapat tercapai. Hal ini dapat diterima karena ada sebaran partikel atau tetesan produk itu sendiri.
11. Sistem yang sama dianjurkan untuk Kelas B, walaupun frekuensi pengambilan sampel dapat dikurangi. Kepentingan akan sistem pemantauan partikel hendaklah ditetapkan berdasarkan efektivitas pemisahan Kelas A dan Kelas B yang berdampingan. Pemantauan Kelas B hendaklah dilakukan pada frekuensi dan jumlah sampel yang memadai sehingga perubahan pola kontaminasi dan kegagalan sistem dapat terdeteksi dan memicu alarm bila batas waspada terlampaui.

12. Sistem pemantauan partikel udara dapat terdiri dari beberapa alat penghitung partikel yang independen; suatu jaringan dari serangkaian titik pengambilan sampel yang dihubungkan dengan *manifold* pada satu penghitung partikel; atau kombinasi dari kedua sistem tersebut. Sistem yang dipilih hendaklah disesuaikan dengan ukuran partikel. Bila dipakai cara pengambilan sampel jarak jauh, panjang pipa dan radius dari tiap tekukan dalam pipa hendaklah diperhitungkan terhadap risiko kehilangan partikel di sepanjang pipa. Pemilihan sistem pemantauan hendaklah mempertimbangkan risiko yang ditimbulkan oleh bahan yang dipakai pada proses pembuatan, misal bahan yang terkait dengan mikroorganisme hidup atau radiofarmaka.
13. Jumlah sampel yang diambil untuk pemantauan secara otomatis biasanya tergantung dari kecepatan pengambilan sampel udara dari sistem yang dipakai. Volume sampel tidak perlu sama dengan jumlah sampel untuk tujuan klasifikasi dari ruang bersih dan sarana penghasil udara bersih.
14. Pada zona Kelas A dan B, pemantauan jumlah partikel ukuran $\geq 5,0 \mu\text{m}$ menjadi penting karena merupakan sarana untuk deteksi dini kegagalan. Partikel ukuran $\geq 5 \mu\text{m}$ kadang-kadang dapat terdeteksi yang merupakan pembacaan semu, hal ini disebabkan oleh lonjakan elektris, *stray light*, kejadian tidak terduga dan lain-lain. Namun, pembacaan partikel dalam jumlah rendah yang terjadi secara berurutan ataupun terus-menerus merupakan indikasi kemungkinan terjadi kontaminasi dan perlu diinvestigasi. Kejadian tersebut merupakan indikasi dini kegagalan pada sistem tata udara, mesin pengisi atau merupakan indikasi dari kebiasaan yang kurang sesuai selama perakitan alat dan kegiatan rutin.
15. Jumlah partikulat seperti yang tercantum pada tabel di atas untuk keadaan “non-operasional”, setelah kegiatan selesai dan tanpa personel, hendaklah dicapai segera setelah waktu pembersihan yang berkisar antara 15 – 20 menit (nilai acuan).
16. Pemantauan area Kelas C dan D pada saat kegiatan rutin hendaklah dilakukan sesuai dengan prinsip manajemen risiko mutu. Persyaratan batas waspada ataupun batas bertindak tergantung pada jenis proses yang dilakukan, tetapi “waktu pemulihan” yang direkomendasikan hendaklah tercapai.

17. Parameter lain misal suhu dan kelembaban udara akan tergantung pada jenis produk dan proses yang dilakukan. Parameter ini tidak boleh memengaruhi kelas kebersihan yang dipersyaratkan.
18. Contoh kegiatan yang dapat dilakukan di berbagai kelas (lihat juga Butir 29 - 36):

Kelas	Contoh kegiatan untuk produk dengan sterilisasi akhir (lihat Butir 28 - 30)	Kelas	Contoh kegiatan pembuatan secara aseptis (lihat Butir 32 - 36)
A	Pengisian produk, bila ada risiko di luar kebiasaan	A	Pembuatan dan pengisian secara aseptis
C	Pembuatan larutan, bila ada risiko di luar kebiasaan. Pengisian produk	C	Pembuatan larutan yang akan disaring
D	Pembuatan larutan dan penyiapan komponen untuk proses pengisian selanjutnya	D	Penanganan komponen setelah pencucian

19. Di mana berlangsung kegiatan aseptis, hendaklah sering dilakukan pemantauan misal dengan cawan papar, pengambilan sampel udara secara volumetris, dan pengambilan sampel permukaan (dengan menggunakan cara usap dan cawan kontak). Pengambilan sampel selama kegiatan berlangsung tidak boleh memengaruhi perlindungan zona. Hasil pemantauan hendaklah menjadi bahan pertimbangan ketika melakukan pengkajian catatan bets dalam rangka pelulusan produk jadi. Permukaan tempat kerja dan personel hendaklah dipantau setelah suatu kegiatan kritis selesai dilakukan. Pemantauan tambahan secara mikrobiologis juga dibutuhkan di luar kegiatan produksi misal setelah validasi sistem, pembersihan dan sanitasi.

Batas mikroba yang disarankan untuk pemantauan area bersih selama kegiatan berlangsung

Batas yang disarankan untuk cemaran mikroba (*)				
Kelas	Sampel udara <i>cfu/m³</i>	Cawan papir (dia. 90 mm) <i>cfu/4 jam (**)</i>	Cawan kontak (dia. 55 mm) <i>cfu/plate</i>	Sarung tangan 5 jari <i>cfu/sarung tangan</i>
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Catatan: (*) Nilai rata-rata

(**) Cawan papir dapat dipaparkan kurang dari 4 jam

- 20. Batas waspada dan batas bertindak hendaklah ditetapkan sebagai hasil pemantauan jumlah partikulat dan mikroba. Bila batas tersebut dilampaui, maka prosedur tetap hendaklah menguraikan tindakan korektif.

TEKNOLOGI ISOLATOR

- 21. Penggunaan teknologi isolator dimaksudkan untuk memperkecil intervensi manusia pada area proses yang mungkin dapat mengakibatkan penurunan risiko kontaminasi mikroba, dari lingkungan, secara signifikan terhadap produk yang dibuat secara aseptis. Ada berbagai desain isolator dan alat transfer. Isolator dan lingkungan sekitarnya hendaklah didesain sedemikian rupa sehingga mutu udara yang dipersyaratkan untuk zona tersebut dapat dicapai. Isolator dibuat dari berbagai bahan yang tahan terhadap tusukan dan kebocoran. Alat transfer bervariasi dari desain satu pintu, dua pintu sampai ke sistem tertutup secara sempurna yang disatukan dengan mekanisme sterilisasi.

22. Transfer bahan ke dalam dan ke luar unit merupakan sumber kontaminasi yang paling potensial. Secara umum, area di dalam isolator merupakan zona lokal untuk melakukan manipulasi yang berisiko tinggi, meskipun *laminar air flow* bisa tidak ada di area kerja ini.
23. Kelas udara yang diperlukan untuk lingkungan latar belakang tergantung pada desain isolator tersebut serta penggunaannya. Hal tersebut hendaklah dikendalikan dan untuk proses aseptis setidaknya Kelas D.
24. Isolator hendaklah digunakan hanya setelah dilakukan validasi yang sesuai. Validasi hendaklah mempertimbangkan semua faktor kritis dari teknologi isolator, misal mutu udara di dalam dan di luar (latar belakang) isolator, sanitasi isolator, proses transfer dan kekedapan isolator.
25. Pemantauan hendaklah dilakukan secara rutin dan mencakup uji kebocoran isolator dan sistem sarung tangan/lengan yang sering.

TEKNOLOGI PENIUPAN/PENGISIAN/PENYEGELAN

26. Mesin peniup/pengisi/penyegel merupakan satu rangkaian mesin, di mana, dalam suatu operasi yang kontinu, wadah produk dibentuk dari granulat termoplastis, diisi dan kemudian disegel, semua ini dilakukan oleh satu unit mesin otomatis.
27. Mesin peniup/pengisi/penyegel yang digunakan untuk produksi aseptis yang dilengkapi dengan *air shower* yang efektivitasnya sama dengan Kelas A dapat dipasang dalam lingkungan minimal Kelas C, dengan syarat mengenakan pakaian kerja Kelas A/B. Mesin yang digunakan untuk pembuatan produk dengan sterilisasi akhir hendaklah dipasang dalam lingkungan minimal Kelas D.

Lingkungan kerja hendaklah memenuhi persyaratan jumlah partikel dan mikroba pada kondisi “nonoperasional” dan persyaratan jumlah mikroba hanya pada saat beroperasi.

28. Disebabkan teknologi khusus ini, perhatian khusus hendaklah diberikan minimal pada hal berikut:
 - a) desain dan kualifikasi peralatan,

- b) validasi dan reproduibilitas dari pembersihan-di-tempat dan sterilisasi-di-tempat,
- c) tingkat kebersihan lingkungan latar belakang di mana peralatan tersebut ditempatkan,
- d) pelatihan dan pakaian kerja operator, dan
- e) intervensi terhadap zona kritis mesin termasuk proses perakitan aseptis sebelum memulai proses pengisian.

PRODUK YANG DISTERILISASI AKHIR

- 29. Penyiapan komponen dan sebagian besar produk, yang memungkinkan untuk disaring dan disterilisasi, hendaklah dilakukan di lingkungan minimal Kelas D untuk mengurangi risiko kontaminasi mikroba dan partikulat. Bila ada risiko terhadap produk yang di luar kebiasaan yaitu karena kontaminasi mikroba, misal, produk yang secara aktif mendukung pertumbuhan mikroba atau harus didiamkan selama beberapa saat sebelum sterilisasi atau terpaksa diproses dalam tangki tidak tertutup, maka penyiapan hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas C.
- 30. Pengisian produk yang akan disterilisasi akhir hendaklah dilakukan di lingkungan minimal Kelas C.
- 31. Bila ada risiko terhadap produk yang di luar kebiasaan yaitu karena kontaminasi dari lingkungan, misal karena kegiatan pengisian berjalan lambat atau wadah berleher-lebar atau terpaksa terpapar lebih dari beberapa detik sebelum ditutup, pengisian hendaklah dilakukan di zona Kelas A dengan latar belakang minimal Kelas C. Pembuatan dan pengisian salep, krim, suspensi dan emulsi umumnya hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas C sebelum disterilisasi akhir.

PEMBUATAN SECARA ASEPTIS

- 32. Komponen, setelah dicuci, hendaklah ditangani di lingkungan minimal Kelas D. Penanganan bahan awal dan komponen steril, kecuali pada proses selanjutnya untuk disterilisasi atau disaring dengan menggunakan filter mikroba, hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B.

33. Proses pembuatan larutan yang akan disterilisasi secara filtrasi hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas C; bila tidak dilakukan filtrasi, penyiapan bahan dan produk hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B.
34. Penanganan dan pengisian produk yang dibuat secara aseptis hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B.
35. Transfer wadah setengah-tertutup, yang akan digunakan dalam proses beku-kering (*freeze drying*) hendaklah, sebelum proses penutupan dengan *stopper* selesai, dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B atau dalam nampan transfer yang tertutup di lingkungan Kelas B.
36. Pembuatan dan pengisian salep, krim, suspensi dan emulsi hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B, apabila produk terpapar dan tidak akan disaring.

PERSONALIA

37. Hanya personel dalam jumlah terbatas yang diperlukan boleh berada di area bersih; hal ini penting khususnya pada proses aseptis. Inspeksi dan pengawasan hendaklah dilaksanakan sedapat mungkin dari luar area bersih.
38. Personel yang bekerja di area bersih dan steril hendaklah dipilih secara seksama untuk memastikan bahwa mereka dapat diandalkan untuk bekerja dengan penuh disiplin dan tidak mengidap suatu penyakit atau dalam kondisi kesehatan yang dapat menimbulkan bahaya kontaminasi mikrobiologis terhadap produk.
39. Semua personel (termasuk bagian pembersihan dan perawatan) yang akan bekerja di area tersebut hendaklah mendapat pelatihan teratur dalam bidang yang berkaitan dengan pembuatan produk steril yang benar, termasuk mengenai higiene dan pengetahuan dasar mikrobiologi. Bila personel dari luar yang tidak pernah menerima pelatihan seperti di atas (misal kontraktor bangunan atau perawatan), yang harus masuk ke

dalam area bersih, perhatian khusus hendaklah diberikan dengan instruksi dan pengawasan.

40. Staf yang bekerja dengan bahan yang berasal dari jaringan hewan atau biakan mikroba selain dari yang digunakan dalam proses pembuatan yang berlaku (*the current manufacturing process*) tidak boleh memasuki area produk-steril kecuali mematuhi prosedur masuk yang ketat dan rinci.
41. Standar higiene perorangan dan kebersihan yang tinggi adalah esensial. Personel yang terlibat dalam pembuatan produk steril hendaklah diinstruksikan untuk melaporkan semua kondisi kesehatan yang dapat menyebabkan penyebaran kontaminan yang tidak normal jumlah dan jenisnya; pemeriksaan kesehatan secara berkala perlu dilakukan. Tindakan yang diambil terhadap personel yang dapat menimbulkan bahaya kontaminasi mikrobiologis hendaklah diputuskan oleh personel kompeten yang ditunjuk.
42. Pakaian rumah dan pakaian kerja reguler tidak boleh dibawa masuk ke dalam kamar ganti pakaian yang berhubungan dengan ruang ber-Kelas B dan C. Untuk tiap personel yang bekerja di Kelas A/B, pakaian kerja steril (disterilkan atau disanitasi dengan memadai) hendaklah disediakan untuk tiap sesi kerja. Sarung tangan hendaklah secara rutin didisinfeksi selama bekerja. Masker dan sarung tangan hendaklah diganti paling sedikit pada tiap sesi kerja.
43. Penggantian dan pencucian hendaklah mengikuti prosedur tertulis yang didesain untuk meminimalkan kontaminasi pada pakaian area bersih atau membawa masuk kontaminan ke area bersih.
44. Arloji, kosmetika dan perhiasan tidak boleh dipakai di area bersih.
45. Personel yang memasuki area bersih atau area steril hendaklah mengganti dan mengenakan pakaian khusus yang juga mencakup penutup kepala dan kaki. Pakaian ini tidak boleh melepaskan serat atau bahan partikulat dan hendaklah mampu menahan partikel yang dilepaskan oleh tubuh. Pakaian ini hendaklah nyaman dipakai dan agak longgar untuk mengurangi gesekan. Pakaian ini hanya boleh dipakai di area bersih atau area steril yang relevan.

46. Pakaian dan mutunya hendaklah disesuaikan dengan proses dan kelas kebersihan area kerja. Pakaian tersebut hendaklah dipakai sesuai dengan tujuannya untuk melindungi produk dari kontaminasi.

Deskripsi pakaian kerja yang dipersyaratkan untuk tiap kelas adalah sebagai berikut:

Kelas D: Rambut - dan jika relevan - janggut hendaklah ditutup. Pakaian pelindung reguler, sepatu yang sesuai atau penutup sepatu hendaklah dikenakan. Perlu diambil tindakan pencegahan yang sesuai untuk menghindarkan kontaminasi yang berasal dari bagian luar area bersih.

Kelas C: Rambut dan - jika relevan - janggut dan kumis hendaklah ditutup. Pakaian model terusan atau model celana-baju, yang bagian pergelangan tangannya dapat diikat, memiliki leher tinggi dan sepatu atau penutup sepatu yang sesuai hendaklah dikenakan. Pakaian kerja ini hendaklah tidak melepaskan serat atau bahan partikulat.

Kelas A/B: Penutup kepala hendaklah menutup seluruh rambut serta - jika relevan - janggut dan kumis; penutup kepala hendaklah diselipkan ke dalam leher baju; penutup muka hendaklah dipakai untuk mencegah penyebaran percikan. Model terusan atau model celana-baju, yang bagian pergelangan tangannya dapat diikat dan memiliki leher tinggi, hendaklah dikenakan. Hendaklah dipakai sarung tangan plastik atau karet steril yang bebas serbuk dan penutup kaki steril atau didisinfeksi. Ujung celana hendaklah diselipkan ke dalam penutup kaki dan ujung lengan baju diselipkan ke dalam sarung tangan. Pakaian pelindung ini hendaklah tidak melepaskan serat atau bahan partikulat dan mampu menahan partikel yang dilepaskan dari tubuh.

47. Pakaian untuk area bersih hendaklah dicuci dan ditangani sedemikian rupa sehingga tidak menyebabkan kontaminan tambahan yang kemudian akan terlepas. Cara penanganan ini hendaklah mengikuti prosedur tertulis. Sebaiknya tersedia fasilitas khusus untuk pencucian pakaian area bersih. Penanganan yang tidak tepat terhadap pakaian area bersih akan merusak serat dan dapat meningkatkan risiko pelepasan partikel.

48. Hanya personel yang berwenang yang boleh memasuki area bangunan dan fasilitas dengan akses terbatas.

BANGUNAN-FASILITAS

49. Semua bangunan-fasilitas hendaklah, sedapat mungkin, didesain untuk mencegah personel, yang melakukan pengawasan atau pengendalian, masuk bila tidak diperlukan. Area Kelas A dan B hendaklah didesain sehingga semua kegiatan dapat diamati dari luar.
50. Di area bersih, semua permukaan yang terpapar hendaklah halus, kedap air dan tidak retak untuk mengurangi pelepasan atau akumulasi partikel atau mikroba dan untuk memungkinkan penggunaan berulang bahan pembersih dan bahan disinfektan.
51. Untuk mengurangi akumulasi debu dan memudahkan pembersihan tidak boleh ada bagian yang sukar dibersihkan dan lis yang menonjol, rak, lemari serta peralatan hendaklah dalam jumlah terbatas. Pintu hendaklah didesain untuk menghindari bagian yang tersembunyi dan sukar dibersihkan; pintu sorong hendaklah dihindarkan karena alasan tersebut.
52. *False ceilings* hendaklah disegel untuk mencegah kontaminasi dari ruang di atasnya.
53. Pipa dan saluran serta sarana penunjang lain hendaklah dipasang dengan tepat sehingga tidak menimbulkan tempat tersembunyi yang sukar dibersihkan.
54. Bak cuci dan drainase hendaklah dilarang di area Kelas A/B. Di area lain, penyekat udara hendaklah dipasang di antara mesin atau bak cuci dan drainase. Saluran pembuangan untuk daerah yang lebih rendah tingkat kebersihannya, jika dipasang, hendaklah dilengkapi dengan jebakan yang efektif atau penutup air untuk mencegah aliran balik. Semua saluran air hendaklah terbuka dan mudah dibersihkan serta dihubungkan dengan

drainase luar dengan tepat untuk mencegah kontaminasi mikrobiologis masuk.

55. Ruang ganti pakaian hendaklah hanya digunakan untuk personel dan tidak digunakan untuk lalu lintas bahan, wadah dan peralatan.
56. Ruang ganti pakaian hendaklah didesain seperti ruang penyangga udara dan digunakan sebagai pembatas fisik untuk berbagai tahap penggantian pakaian dan memperkecil kontaminasi mikroba dan partikulat terhadap pakaian pelindung. Ruang ganti tersebut hendaklah dibilas secara efektif dengan udara yang telah tersaring. Tahap terakhir dari ruang ganti hendaklah, pada kondisi “nonoperasional”, mempunyai tingkat kebersihan yang sama dengan ruang berikutnya. Penggunaan ruang ganti terpisah untuk memasuki dan meninggalkan daerah bersih kadang-kadang diperlukan. Pada umumnya hendaklah fasilitas pencucian tangan disediakan hanya pada tahap awal ruang ganti pakaian.
57. Pintu-pintu ruang penyangga udara tidak boleh dibuka secara bersamaan. Sistem *interlock* atau sistem peringatan visual dan/atau audio hendaklah dioperasikan untuk mencegah lebih dari satu pintu terbuka pada saat yang bersamaan.
58. Pasokan udara yang disaring hendaklah dapat menjaga perbedaan tekanan positif dan aliran udara ke area sekelilingnya yang berkelas kebersihan lebih rendah pada seluruh kondisi “operasional” dan hendaklah dapat membilas area tersebut dengan efektif. Ruang bersebelahan dengan kelas kebersihan yang berbeda hendaklah mempunyai perbedaan tekanan berkisar 10 - 15 pascal (nilai acuan). Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk perlindungan kepada zona yang mempunyai risiko tertinggi, yaitu, daerah yang udaranya berhubungan langsung dengan produk dan komponen yang telah dibersihkan yang akan bersentuhan dengan produk. Berbagai rekomendasi mengenai pasokan udara dan perbedaan tekanan mungkin memerlukan modifikasi bila diperlukan untuk menahan beberapa bahan, misal bahan yang bersifat patogenis, bertoksisitas tinggi, radioaktif, bahan atau produk berupa virus atau berupa bakteri hidup. Dekontaminasi fasilitas tersebut dan pengolahan udara yang keluar dari area bersih mungkin diperlukan untuk beberapa kegiatan.

59. Hendaklah dibuktikan bahwa pola aliran-udara tidak menimbulkan risiko kontaminasi, misal perhatian hendaklah diberikan untuk memastikan bahwa aliran udara tidak menyebarkan partikel dari personel yang menimbulkan partikel, kegiatan atau mesin ke zona yang mempunyai risiko lebih tinggi terhadap produk.
60. Sistem peringatan hendaklah tersedia untuk mengindikasikan kegagalan pasokan udara. Indikator perbedaan tekanan udara hendaklah dipasang di antara area di mana hal tersebut sangat penting. Perbedaan tekanan udara ini hendaklah dicatat secara teratur atau didokumentasikan.
61. Suhu dan kelembaban ruangan hendaklah dijaga pada tingkat yang tidak menyebabkan personel berkeringat secara berlebihan dalam pakaian kerjanya.
62. Sistem mekanis atau elektrik untuk komunikasi lisan dari dan ke area kegiatan steril hendaklah didesain dan dipasang dengan tepat sehingga mudah dibersihkan dan didisinfeksi secara efektif.
63. Area bersih untuk kegiatan produksi steril tidak boleh digunakan untuk melaksanakan kegiatan pengujian sterilitas dan pengujian mikrobiologis lain.
64. Pertimbangan perlu diberikan untuk membatasi akses yang tidak diperlukan ke area pengisian kritis, misal zona pengisian Kelas A dengan memasang penghalang fisik.

PERALATAN

65. Ban berjalan tidak boleh menembus sekat yang membatasi area Kelas A atau B dengan ruang proses yang mempunyai standar kebersihan lebih rendah, kecuali ban berjalan tersebut dapat secara terus-menerus disterilkan (misal melalui terowongan sterilisasi).
66. Sedapat mungkin peralatan yang digunakan untuk memproses produk steril hendaklah dipilih supaya dapat disterilisasi secara efektif dengan menggunakan uap, atau panas kering atau metode lain.

67. Peralatan, fitting dan sarana lain, sejauh memungkinkan, hendaklah dirancang dan dipasang sedemikian rupa sehingga kegiatan, perawatan dan perbaikan dapat dilaksanakan dari luar area bersih. Jika proses sterilisasi diperlukan hendaklah dilakukan setelah perakitan kembali selesai, bila memungkinkan.
68. Bila standar kebersihan tidak dapat dipertahankan saat dilakukan pekerjaan perawatan yang diperlukan di dalam ruang bersih, ruang tersebut hendaklah dibersihkan, didisinfeksi dan/atau disterilkan sebelum proses dimulai kembali.
69. Instalasi pengolahan dan sistem distribusi air hendaklah didesain, dikonstruksi dan dirawat untuk menjamin agar air yang dihasilkan memenuhi persyaratan mutu yang sesuai. Hendaklah dipertimbangkan agar perawatan sistem air mencakup program pengujian yang diperlukan. Sistem tidak boleh dioperasikan melampaui kapasitas yang dirancang.
70. Hendaklah dilakukan validasi dan perawatan terencana terhadap semua peralatan seperti sterilisator, sistem penanganan dan penyaringan udara, ventilasi udara dan filter gas serta sistem pengolahan, penyimpanan dan pendistribusian air; penggunaan kembali setelah dilakukan perawatan hendaklah disetujui dan dicatat.

SANITASI

71. Sanitasi area bersih sangatlah penting. Area tersebut hendaklah dibersihkan secara menyeluruh sesuai program tertulis. Bila menggunakan disinfektan hendaklah memakai lebih dari satu jenis. Pemantauan hendaklah dilakukan secara berkala untuk mendeteksi perkembangan galur mikroba yang resisten. Dengan mempertimbangkan efektivitasnya yang terbatas, lampu ultraviolet tidak boleh digunakan untuk menggantikan disinfektan kimiawi.
72. Disinfektan dan detergen hendaklah dipantau terhadap kontaminasi mikroba; hasil pengenceran hendaklah ditempatkan dalam wadah yang telah dicuci bersih dan hanya boleh disimpan dalam jangka waktu yang telah ditentukan, kecuali bila disterilkan. Disinfektan dan deterjen yang digunakan untuk area Kelas A dan B hendaklah disterilkan sebelum digunakan.

73. Fumigasi dalam area bersih dapat bermanfaat untuk mengurangi kontaminasi mikrobiologis pada tempat yang tidak terjangkau.
74. Untuk mengendalikan kebersihan mikrobiologis dari berbagai tingkat kebersihan pada saat kegiatan berlangsung, area bersih hendaklah dipantau.
75. Hendaklah ditentukan batas deteksi cemaran mikrobiologis untuk batas waspada dan batas bertindak, serta untuk pemantauan tren mutu udara di dalam area bersih. Batas, yang diberikan dalam unit pembentuk koloni - upk (*colony forming units - cfu*), untuk pemantauan mikrobiologis dalam area bersih disajikan pada Tabel 3. Cara pengambilan sampel dan angka pada tabel adalah untuk informasi dan tidak untuk dipakai sebagai spesifikasi.

AIR

76. Air yang dipakai untuk membuat produk steril termasuk penyimpanan dan sistem distribusinya hendaklah selalu dikendalikan untuk menjamin bahwa spesifikasi yang sesuai dicapai tiap pengoperasian.
77. Air yang digunakan untuk formulasi hendaklah diperlakukan sebagai bahan awal.
78. Air untuk Injeksi (*WFI*) hendaklah diproduksi melalui cara penyulingan atau cara lain yang akan menghasilkan mutu yang sama.
79. Air untuk Injeksi (*WFI*) hendaklah diproduksi, disimpan dan didistribusikan dengan cara yang dapat mencegah pertumbuhan mikroba, misal disirkulasi dengan konstan pada suhu di atas 70°C.
80. Air untuk Injeksi (*WFI*) hendaklah disimpan dalam wadah yang bersih, steril, nonreaktif, nonabsorptif, nonaditif dan terlindung dari kontaminasi.

81. Sumber air, peralatan pengolahan air dan air hasil pengolahan hendaklah dipantau secara teratur terhadap kontaminasi kimiawi, biologis dan, bila perlu, terhadap cemaran endotoksin untuk menjamin agar air memenuhi spesifikasi yang sesuai dengan peruntukannya. Hasil pemantauan dan tindakan penanggulangan yang dilakukan hendaklah didokumentasikan.
82. Alat perekam hendaklah digunakan untuk memantau suhu penyimpanan.

PENGOLAHAN

83. Hendaklah dilakukan tindakan pencegahan untuk mengurangi kontaminasi pada seluruh tahap pengolahan termasuk tahap sebelum proses sterilisasi.
84. Pembuatan produk yang berasal dari sumber mikrobiologis tidak boleh diproses atau diisi di area yang digunakan untuk pembuatan produk lain; namun, vaksin yang mengandung organisme mati atau ekstrak *bacterial* dapat diisikan kedalam wadah-wadah, di dalam bangunan-fasilitas yang sama dengan produk steril lain, setelah proses inaktivasi yang tervalidasi dan pembersihan menurut prosedur yang tervalidasi.
85. Validasi proses aseptis hendaklah mencakup uji simulasi proses menggunakan media pertumbuhan (*media fill*). Pemilihan media pertumbuhan hendaklah dilakukan berdasarkan bentuk sediaan dan selektivitas, kejernihan, konsentrasi dan cara sterilisasi yang sesuai untuk media tersebut.
86. Uji simulasi proses hendaklah dilakukan semirip mungkin dengan proses rutin pembuatan aseptis dan mencakup semua langkah kritis pada tahap pembuatan berikut. Perlu juga dipertimbangkan berbagai intervensi yang diperkirakan akan terjadi saat produksi normal termasuk kasus terburuk.
87. Uji simulasi proses sebagai validasi awal hendaklah dilakukan dengan tiga uji simulasi berturut-turut yang berhasil per *shift*, dan diulangi dengan interval yang ditetapkan dan bila ada perubahan signifikan pada

sistem tata udara, peralatan, proses dan jumlah *shift*. Biasanya uji simulasi proses dilakukan dua kali setahun untuk tiap *shift* dan proses.

88. Jumlah wadah yang digunakan untuk *media fill* hendaklah cukup memungkinkan evaluasi absah. Untuk bets ukuran kecil, jumlah wadah untuk *media fill* hendaklah minimal sama dengan ukuran bets produk. Target hendaklah dengan pertumbuhan nol dan ketentuan berikut hendaklah diterapkan:
- a) Bila mengisi kurang dari 5.000 unit, tidak boleh ditemukan unit tercemar;
 - b) Bila mengisi 5.000 sampai dengan 10.000 unit:
 - Satu (1) unit tercemar hendaklah diikuti dengan investigasi dan pertimbangan untuk mengulang *media fill*;
 - Dua (2) unit tercemar merupakan pertimbangan untuk dilakukan validasi ulang setelah investigasi ;
 - c) Bila mengisikan lebih dari 10.000 unit:
 - Satu (1) unit tercemar hendaklah diinvestigasi;
 - Dua (2) unit tercemar merupakan pertimbangan untuk dilakukan validasi ulang setelah investigasi.
89. Kontaminasi yang terjadi sesekali pada pengisian dengan jumlah berapapun, mungkin merupakan indikasi kontaminasi dalam konsentrasi rendah dan hendaklah dianggap mempunyai dampak pada pemastian sterilitas (*sterility assurance*) dari bets yang diproduksi setelah *media fill* terakhir yang dinyatakan sukses.
90. Perhatian hendaklah diberikan bahwa dengan melaksanakan validasi tidak berarti dapat melakukan kompromi terhadap proses.
91. Untuk menghindari penyebaran partikel dan mikroba secara berlebihan, kegiatan dalam area bersih, terutama saat berlangsung proses aseptis, hendaklah dibatasi dan gerakan personel hendaklah terkendali, hati-hati dan sistematis. Suhu dan kelembaban lingkungan tidak boleh tinggi sehingga mengganggu kenyamanan akibat sifat pakaian yang dikenakan.

92. Cemarana mikroba bahan awal hendaklah minimal. Spesifikasi bahan awal hendaklah mencakup persyaratan kandungan mikroba bila kebutuhan untuk itu telah ditunjukkan melalui hasil pemantauan.
93. Wadah dan bahan yang dapat membentuk partikel hendaklah dibatasi jumlahnya di dalam area bersih dan disingkirkan saat proses aseptis sedang berlangsung.
94. Di mana dapat dilakukan hendaklah diambil tindakan untuk mengurangi kontaminasi partikulat terhadap produk akhir.
95. Komponen, wadah dan peralatan, setelah proses pembersihan/pencucian akhir, hendaklah ditangani sedemikian rupa sehingga tidak terjadi rekontaminasi.
96. Interval antara pencucian dan pengeringan serta sterilisasi komponen, wadah dan peralatan maupun antara sterilisasi dan penggunaannya hendaklah sesingkat mungkin dan diberi batas waktu yang sesuai dengan kondisi penyimpanan tervalidasi.
97. Jarak waktu antara awal pembuatan larutan dan sterilisasi atau filtrasi melalui filter mikroba hendaklah sesingkat mungkin. Batas waktu maksimum hendaklah ditentukan dengan memper-timbangan komposisinya dan metode penyimpanan yang ditentukan. Kecuali dilakukan tindakan khusus, volume larutan ruahan hendaklah tidak lebih besar daripada jumlah yang dapat diisi dalam satu hari dan hendaklah diisi ke dalam wadah akhir serta disterilisasi dalam satu hari kerja.
98. Tahap pengolahan komponen, wadah produk ruahan dan peralatan hendaklah diberi identitas yang benar.
99. Semua gas yang dialirkan ke dalam larutan atau digunakan untuk menyelimuti produk hendaklah dilewatkan melalui filter penyaring mikroba.

100. *Bioburden* hendaklah dipantau sebelum proses sterilisasi. Hendaklah ditetapkan batas *bioburden* segera sebelum proses sterilisasi yang dikaitkan dengan efisiensi metode sterilisasi yang digunakan. Penentuan *bioburden* hendaklah dilakukan terhadap tiap betas produk, baik yang diproses dengan sterilisasi akhir maupun secara aseptis. Bila parameter sterilisasi *overkill* ditetapkan untuk produk dengan sterilisasi akhir, pemantauan *bioburden* boleh hanya secara berkala dengan interval menurut jadwal yang sesuai. Untuk sistem pelulusan parametris, penentuan *bioburden* hendaklah dilakukan terhadap tiap betas dan dikategorikan sebagai pengujian selama-proses. Bila dipersyaratkan, hendaklah dilakukan pemantauan terhadap cemaran endotoksin. Semua sediaan cair, khususnya larutan infus volume besar, hendaklah dilewatkan melalui filter mikroba yang, jika mungkin, dipasang dekat sebelum proses pengisian.
101. Bilamana larutan dalam air disimpan dalam tangki tertutup rapat, semua katup pelepas tekanan hendaklah dilindungi misal dengan filter udara mikroba hidrofobik.
102. Semua komponen, wadah, peralatan dan barang lain yang diperlukan dalam area bersih, di mana proses aseptis berlangsung, hendaklah disterilkan dan dimasukkan ke area bersih melalui alat sterilisasi berpintu-ganda yang dipasang menyatu pada dinding, atau melalui suatu prosedur yang dapat mencapai tujuan yang sama yaitu tidak menimbulkan kontaminasi.
103. Efikasi dari suatu prosedur baru hendaklah divalidasi. Validasi ini hendaklah diverifikasi pada interval yang dijadwalkan berdasarkan riwayat kinerja atau bila ada perubahan signifikan pada proses atau peralatan.

STERILISASI

104. Sterilisasi dapat dicapai dengan penggunaan panas basah atau panas kering, dengan radiasi pengionan, dengan etilen oksida atau dengan filtrasi yang dilanjutkan dengan pengisian secara aseptis ke dalam wadah akhir yang steril. Masing-masing cara sterilisasi mempunyai kelebihan dan kekurangan. Di mana memungkinkan dan dapat dilaksanakan, sterilisasi cara panas merupakan pilihan utama.

105. Semua proses sterilisasi hendaklah divalidasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan bila metode sterilisasi yang digunakan tidak sesuai dengan standar farmakope atau standar nasional lain, atau bila digunakan untuk produk yang bukan merupakan larutan sederhana dalam air atau minyak.
106. Sebelum proses sterilisasi digunakan, ketepatan untuk produk terkait dan efikasinya untuk mencapai kondisi sterilisasi yang diinginkan pada semua bagian dari tiap jenis beban yang harus diproses, hendaklah dibuktikan dengan pengukuran fisis dan bila diperlukan menggunakan indikator biologis. Keabsahan proses hendaklah diverifikasi pada interval yang dijadwalkan, minimal sekali setahun, dan bilamana ada modifikasi yang signifikan pada peralatan. Catatan hasil hendaklah disimpan.
107. Untuk mendapatkan sterilisasi yang efektif, semua bahan harus dicakup dalam penanganan yang dipersyaratkan dan proses hendaklah didesain untuk memastikan hal ini dapat dicapai.
108. Pola muatan yang tervalidasi hendaklah ditetapkan untuk semua proses sterilisasi.
109. Indikator biologis hendaklah dipertimbangkan sebagai metode tambahan untuk memantau proses sterilisasi. Indikator tersebut hendaklah disimpan dan digunakan sesuai dengan instruksi pembuatnya dan mutunya diuji dengan kontrol positif. Jika indikator biologis digunakan, tindakan pengamanan yang ketat hendaklah dilakukan untuk mencegah transfer kontaminasi mikroba dari indikator tersebut.
110. Hendaklah ada suatu cara yang jelas untuk membedakan antara produk yang sudah disterilkan dan yang belum. Seluruh wadah penampung produk, keranjang ataupun nampan hendaklah diberi label yang jelas serta mencantumkan nama bahan, nomor bets dan tanda sudah disterilkan atau belum. Indikator, seperti stiker untuk otoklaf, dapat dipakai, bilamana sesuai, untuk menunjukkan apakah suatu lot telah melalui proses sterilisasi, tetapi tidak untuk menunjukkan apakah lot tersebut steril.

111. Catatan sterilisasi atau salinannya hendaklah tersedia untuk tiap siklus sterilisasi. Catatan ini hendaklah disetujui sebagai bagian dari prosedur pelulusan bets.

Sterilisasi Akhir

112. Produk yang ditujukan untuk menjadi steril, bilamana memungkinkan, hendaklah diutamakan disterilisasi akhir dengan cara panas dalam wadah akhir. Bila sterilisasi cara panas tidak memungkinkan karena stabilitas dari formula produk hendaklah dipakai metode sterilisasi akhir yang lain setelah dilakukan filtrasi dan/atau proses aseptis.

Sterilisasi Cara Panas

113. Tiap siklus sterilisasi panas hendaklah dicatat pada suatu lembar pencatat waktu/suhu dengan skala yang cukup besar atau dengan alat perekam yang mempunyai akurasi dan presisi yang dapat diandalkan. Posisi *probe* pengukur suhu yang dipakai untuk memantau dan/atau mencatat hendaklah sudah ditentukan saat melakukan validasi dan, bilamana sesuai, juga dibandingkan terhadap suatu *probe* pengukur suhu lain yang independen dan ditempatkan pada posisi yang sama.
114. Indikator biologis atau kimiawi dapat juga digunakan tetapi tidak boleh menggantikan peran pengukuran fisis.
115. Sebelum pengukuran waktu sterilisasi dimulai, harus diberikan waktu yang cukup agar seluruh muatan sterilisasi mencapai suhu yang dipersyaratkan. Waktu ini harus ditentukan untuk tiap pola muatan yang akan diproses.
116. Setelah fase suhu tinggi dari siklus sterilisasi cara panas, perlu dilakukan tindakan pencegahan terhadap kontaminasi muatan yang telah disterilkan selama fase pendinginan. Semua cairan atau gas pendingin yang bersentuhan dengan produk hendaklah disterilkan kecuali dapat dibuktikan bahwa wadah yang bocor tidak akan diluluskan untuk digunakan.

Sterilisasi Cara Panas Basah

117. Suhu dan tekanan hendaklah digunakan untuk memantau proses sterilisasi. Instrumen pengendali hendaklah independen terhadap instrumen pemantau dan lembar pencatat. Pemakaian sistem pengendali dan pemantau otomatis hendaklah tervalidasi untuk memastikan pencapaian persyaratan proses kritis.
118. Kesalahan pada sistem dan siklus hendaklah terdeteksi dan/atau tercatat oleh sistem dan diamati oleh operator. Pembacaan indikator suhu independen hendaklah diperiksa secara rutin dan dibandingkan dengan pencatat grafik selama proses sterilisasi.
119. Bila digunakan sterilisator yang dilengkapi dengan drainase pada dasar *chamber*, perlu juga dilakukan pencatatan suhu pada posisi tersebut selama proses sterilisasi. Bila fase vakum merupakan bagian dari siklus sterilisasi, uji kebocoran pada *chamber* hendaklah dilakukan secara berkala.
120. Selain produk dalam wadah yang disegel, produk yang akan disterilkan hendaklah dibungkus dengan bahan yang memungkinkan penghilangan udara dan penetrasi uap, tapi dapat mencegah rekontaminasi setelah sterilisasi. Semua bagian muatan hendaklah bersentuhan dengan agen pensteril pada suhu dan waktu yang disyaratkan.
121. Hendaklah diperhatikan agar uap yang dipakai pada proses sterilisasi mempunyai mutu yang tepat (kimiawi, mikrobiologis dan endotoksin pada analisis kondensat) dan tidak mengandung zat tambahan dalam kadar yang dapat mengontaminasi produk atau peralatan.

Sterilisasi Cara Panas Kering

122. Sterilisasi cara panas kering cocok untuk cairan nonair atau serbuk kering. Proses ini hendaklah dilakukan dengan menyirkulasikan udara dalam *chamber* dan menjaga tekanan positif untuk mencegah udara nonsteril masuk. Udara yang masuk hendaklah melalui filter HEPA. Bila proses ini juga digunakan untuk menghilangkan pirogen, ujiantang

menggunakan endotoksin hendaklah dilakukan sebagai bagian dari validasi.

Sterilisasi Cara Radiasi

123. Sterilisasi dengan cara radiasi terutama digunakan untuk bahan dan produk yang peka terhadap panas. Banyak obat dan bahan pengemas peka terhadap radiasi, sehingga metode ini hanya dipakai jika terbukti tidak berdampak merusak yang dibuktikan melalui eksperimen. Biasanya radiasi ultraviolet tidak diterima sebagai metode sterilisasi.
124. Jika sterilisasi cara radiasi dilakukan oleh pihak luar, maka industri bertanggung jawab atas pemenuhan persyaratan yang tercantum pada Butir 123 dan proses sterilisasi tervalidasi. Hendaklah ditetapkan tanggung jawab dari perusahaan yang melakukan radiasi (misal penggunaan dosis yang benar).
125. Dosis radiasi hendaklah diukur selama proses sterilisasi. Untuk itu, perlu digunakan indikator dosimetri, yang independen terhadap tingkat dosis yang seharusnya digunakan dan menunjukkan jumlah dosis yang diterima oleh produk. Dosimeter hendaklah diselipkan di antara muatan dalam jumlah yang cukup dan saling berdekatan untuk memastikan bahwa selalu ada dosimeter dalam irradiator.

Jika dosimeter plastik digunakan, hendaklah selalu dalam kondisi terkalibrasi. Serapan dosimeter hendaklah dibaca segera setelah pemaparan terhadap radiasi.

126. Indikator biologis dapat dipakai sebagai alat pemantau tambahan. Cakram warna peka-radiasi dapat dipakai untuk membedakan kemasan yang sudah diradiasi dan yang belum; namun bukan merupakan indikator keberhasilan proses sterilisasi. Informasi yang diperoleh hendaklah merupakan bagian dari catatan bets.
127. Prosedur validasi hendaklah memastikan bahwa akibat variasi densitas kemasan dipertimbangkan.

128. Prosedur penanganan bahan hendaklah dapat mencegah kecampurbauran bahan yang sudah diradiasi dan yang belum. Cakram warna peka-radiasi hendaklah dipakai pada tiap kemasan untuk membedakan kemasan yang telah diradiasi dan yang belum.

(Lihat juga Aneks 10 Penggunaan Radiasi Pengion dalam Pembuatan Obat)

Sterilisasi dengan Etilen Oksida

129. Metode sterilisasi ini hendaklah hanya digunakan bila cara lain tidak dapat diterapkan. Selama proses validasi hendaklah dibuktikan bahwa tidak ada akibat yang merusak produk. Kondisi dan waktu yang diberikan untuk menghilangkan gas hendaklah ditentukan untuk mengurangi gas residu dan zat hasil reaksi sampai pada batas yang dapat diterima yang sudah ditetapkan untuk tiap produk atau bahan.
130. Kontak langsung antara gas dan sel mikroba adalah esensial; tindakan pencegahan hendaklah dilakukan untuk menghindarkan organisme yang mungkin terperangkap dalam bahan misal dalam kristal atau protein yang dikeringkan. Jumlah dan sifat bahan pengemas dapat memengaruhi proses secara signifikan.
131. Sebelum dipaparkan pada gas, bahan hendaklah disesuaikan dengan kelembaban dan suhu yang dipersyaratkan untuk proses. Waktu yang diperlukan untuk ini hendaklah tidak mengurangi waktu yang diperlukan untuk fase sebelum sterilisasi.
132. Semua siklus sterilisasi hendaklah dipantau dengan indikator biologis yang sesuai dalam jumlah yang cukup dan tersebar untuk semua muatan. Informasi yang diperoleh hendaklah merupakan bagian dari catatan bets. Indikator biologis hendaklah disimpan dan digunakan sesuai dengan petunjuk pembuatnya dan kinerjanya diuji terhadap kontrol positif.
133. Untuk tiap siklus sterilisasi, hendaklah dibuat catatan yang mencakup waktu yang digunakan untuk menyelesaikan siklus sterilisasi, tekanan, suhu dan kelembaban *chamber* sterilisasi selama proses dan konsentrasi gas serta jumlah gas yang digunakan. Suhu dan tekanan hendaklah

dicatat pada lembar pencatat selama siklus berlangsung. Catatan ini hendaklah merupakan bagian dari catatan bets.

134. Setelah sterilisasi, muatan hendaklah disimpan dengan cara yang terkendali di dalam ruangan berventilasi baik untuk memungkinkan gas residu atau zat hasil reaksi berkurang sampai tingkat yang ditentukan. Proses ini hendaklah divalidasi.

FILTRASI PRODUK YANG TIDAK DAPAT DISTERILKAN DALAM WADAH AKHIRNYA

135. Filtrasi saja dianggap tidak cukup apabila sterilisasi dalam wadah akhir dapat dilakukan. Merujuk pada metode yang ada saat ini, sterilisasi dengan uap adalah cara yang diutamakan. Bila produk tidak dapat disterilkan dalam wadah akhirnya, larutan atau cairan dapat difiltrasi ke dalam wadah yang telah disterilkan sebelumnya melalui filter steril dengan ukuran pori nominal 0,22 mikron (atau lebih kecil), atau paling tidak melalui filter yang mempunyai kemampuan menahan mikroba yang ekuivalen. Filter tertentu dapat menghilangkan bakteri dan kapang, tapi tidak menghilangkan semua virus atau mikoplasma. Hendaklah dipertimbangkan untuk melakukan pemanasan pada suhu tertentu sebagai pelengkap proses filtrasi.
136. Karena metode filtrasi memiliki potensi risiko tambahan dibandingkan dengan proses sterilisasi lain, dianjurkan untuk melakukan filtrasi kedua dengan filter yang sudah disterilkan, yang mampu menahan mikroba, segera sebelum pengisian. Filtrasi steril akhir hendaklah dilakukan sedekat mungkin ke titik pengisian.
137. Karakteristik filter hendaklah yang seminimal mungkin melepaskan serat (bahkan nol). Filter yang mengandung asbes sama sekali tidak boleh digunakan.
138. Integritas filter yang telah disterilisasi hendaklah diverifikasi sebelum digunakan dan dikonfirmasi segera setelah digunakan dengan metode yang sesuai, seperti uji *bubble point*, *diffusive flow* atau *pressure hold*. Waktu yang dibutuhkan untuk memfiltrasi larutan ruahan dengan volume tertentu dan perbedaan tekanan yang digunakan untuk melewati filter hendaklah ditetapkan pada saat validasi dan perbedaan yang

signifikan pada proses pembuatan rutin hendaklah dicatat dan diinvestigasi. Hasil pemeriksaan ini hendaklah dicantumkan dalam catatan bets. Integritas filter ventilasi udara dan gas yang kritis hendaklah dikonfirmasi sesudah digunakan. Integritas filter lain hendaklah dikonfirmasi pada interval waktu yang sesuai. Hendaklah dipertimbangkan untuk meningkatkan pemantauan integritas filter pada proses yang melibatkan kondisi berat, misal sirkulasi udara bersuhu tinggi.

139. Filter yang sama tidak boleh digunakan lebih dari satu hari kerja kecuali telah divalidasi.
140. Filter tidak boleh memengaruhi mutu produk dengan menghilangkan bahan produk atau dengan melepaskan bahan filter ke dalam produk.

INDIKATOR BIOLOGIS DAN KIMIAWI

141. Penggunaan indikator biologis dan kimiawi saja tidak dapat diterima sebagai bukti bahwa proses sterilisasi telah efektif. Indikator tersebut hanya menunjukkan kegagalan proses sterilisasi tetapi tidak membuktikan bahwa proses sterilisasi berhasil dengan sempurna.
142. Penggunaan indikator biologis kurang dapat diandalkan dibandingkan dengan pemantauan cara fisis kecuali pada sterilisasi dengan gas etilen oksida.
143. Tindakan pengamanan ketat hendaklah dilakukan dalam penanganan indikator biologis karena potensi bahaya untuk mengontaminasi area bersih secara mikrobiologis. Indikator biologis hendaklah disimpan sesuai dengan spesifikasi dari pembuatnya.
144. Tersedia indikator kimiawi untuk sterilisasi cara panas, gas etilen oksida dan radiasi, biasanya dalam bentuk pita atau lembaran adhesif, kartu bercak-warna, tabung kecil atau *sachet*. Indikator tersebut akan berubah warna akibat reaksi kimiawi karena proses sterilisasi. Karena ada kemungkinan perubahan warna terjadi sebelum proses sterilisasi selesai, indikator tersebut tidak cocok untuk pembuktian sterilisasi sempurna,

kecuali dosimeter plastik yang digunakan pada proses sterilisasi cara radiasi.

PENYELESAIAN PRODUK STERIL

145. Vial setengah-tertutup dari produk beku kering hendaklah selalu ditangani di lingkungan Kelas A sampai *stopper* ditutupkan dengan sempurna.
146. Penutupan wadah hendaklah divalidasi dengan metode yang sesuai. Terhadap penutupan wadah dengan fusi, missal ampul kaca atau plastik, hendaklah dilakukan uji integritas 100%. Uji integritas wadah lain hendaklah dilakukan terhadap sampel dengan menggunakan prosedur yang sesuai.
147. Sistem penutupan wadah untuk vial yang diisikan secara aseptis belum dianggap sempurna sampai tutup alumunium dicengkeramkan pada vial yang sudah tertutup stopper. Pencengkeraman (*crimping*) tutup alumunium hendaklah dilakukan segera setelah stopper ditutupkan pada vial.
148. Karena alat yang digunakan untuk mencengkeramkan tutup alumunium pada vial dapat menyebarkan sejumlah besar partikel, maka alat tersebut hendaklah diletakkan di tempat terpisah dan dilengkapi dengan sistem penghisap udara yang memadai.
149. Penutupan vial dengan tutup alumunium dapat dilakukan sebagai proses aseptis dengan menggunakan tutup alumunium yang disterilkan atau sebagai proses higienis di luar lingkungan aseptis. Bila pendekatan kedua yang dilakukan, hendaklah vial selalu terlindung di bawah udara Kelas A mulai dari vial meninggalkan area proses aseptis sampai dengan tutup alumunium telah dicengkeramkan pada vial.
150. Vial tanpa stopper atau vial dengan posisi stopper yang tidak sempurna hendaklah disingkirkan sebelum *capping*. Bila diperlukan intervensi manusia pada lokasi *capping*, hendaklah diterapkan teknik yang sesuai untuk menghindarkan kontak langsung dengan vial sehingga meminimalkan kontaminasi mikroba.

151. *Restricted access barriers (RAB)* dan isolator dapat membantu dalam memastikan pencapaian kondisi yang dipersyaratkan dan meminimalkan intervensi langsung oleh manusia pada proses *capping*.
152. Sampel wadah yang ditutup dalam kondisi vakum hendaklah diambil dan diuji setelah periode yang ditentukan, untuk memastikan keadaan vakum dipertahankan.
153. Wadah terisi produk parenteral hendaklah satu per satu diinspeksi terhadap kontaminasi oleh benda asing atau cacat lain. Bila inspeksi dilakukan dengan cara visual hendaklah dilakukan dalam kondisi pencahayaan dan latar belakang yang terkontrol dan sesuai. Operator yang melakukan inspeksi hendaklah lulus pemeriksaan mata secara berkala, dengan menggunakan kacamata bila memakai, dan didorong untuk sering melakukan istirahat selama proses inspeksi.
154. Bila digunakan metode inspeksi lain, proses ini hendaklah divalidasi dan kinerja peralatan hendaklah diperiksa secara berkala. Hasil pemeriksaan hendaklah dicatat.

PENGAWASAN MUTU

155. Uji sterilitas yang dilakukan terhadap produk jadi hendaklah dianggap hanya sebagai bagian akhir dari rangkaian tindakan pengendalian untuk memastikan sterilitas dari produk. Uji sterilitas ini hendaklah divalidasi untuk produk yang berkaitan.
156. Sampel yang diambil untuk pengujian sterilitas hendaklah mewakili keseluruhan bets, tetapi secara khusus hendaklah mencakup sampel yang diambil dari bagian bets yang dianggap paling berisiko terhadap kontaminasi, misal:
 - a) untuk produk yang diisi secara aseptis, sampel hendaklah mencakup wadah yang diisi pada awal dan akhir proses pengisian bets serta setelah intervensi yang signifikan; dan
 - b) untuk produk yang disterilisasi cara panas dalam wadah akhir, sampel hendaklah diambil dari bagian muatan dengan suhu terendah.

157. Kepastian sterilitas dari produk jadi diperoleh melalui validasi siklus sterilisasi untuk produk yang disterilisasi akhir, dan melalui "*media fill*" untuk produk yang diproses secara aseptis. Catatan pengolahan berts dan, dalam hal proses aseptis, catatan mutu lingkungan, hendaklah diperiksa sejalan dengan hasil uji sterilitas. Prosedur pengujian sterilitas hendaklah divalidasi untuk produk yang berkaitan. Metode farmakope harus digunakan untuk validasi dan kinerja pengujian sterilitas.

158. Untuk produk injeksi, Air untuk Injeksi (*WFI*), produk antara dan produk jadi hendaklah dipantau terhadap endotoksin dengan menggunakan metode farmakope yang diakui dan tervalidasi untuk tiap jenis produk. Untuk larutan infus volume-besar, pemantauan air atau produk antara hendaklah selalu dilakukan sebagai pengujian tambahan terhadap pengujian yang dipersyaratkan dalam monografi produk jadi yang disetujui. Bila terdapat kegagalan uji sampel, penyebab kegagalan hendaklah diinvestigasi dan dilakukan tindakan perbaikan bila diperlukan.

ANEKS 2**PEMBUATAN BAHAN DAN PRODUK BIOLOGI UNTUK PENGGUNAAN MANUSIA****RUANG LINGKUP**

Metode yang digunakan dalam pembuatan bahan dan produk biologi adalah faktor kritis dalam penyusunan peraturan pengawasan yang tepat. Oleh sebab itu, mutu bahan dan produk biologi dapat ditentukan terutama oleh metode pembuatannya. Aneks ini memberikan pedoman mengenai berbagai bahan dan produk obat yang ditetapkan sebagai bahan dan produk biologi.

Aneks ini dibagi menjadi dua bagian utama:

- a) Bagian A berisi pedoman tambahan dalam pembuatan bahan dan produk biologi, mulai dari pengendalian terhadap lot benih dan bank sel atau bahan awal hingga kegiatan penyelesaian dan pengujian.
- b) Bagian B berisi pedoman lebih lanjut mengenai beberapa jenis bahan dan produk biologi tertentu.

Aneks ini, beserta beberapa aneks lain dari Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), memberikan pedoman yang melengkapi baik bagian utama Pedoman CPOB, Aneks 1 Pembuatan Produk Steril maupun Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik. Terdapat dua aspek dalam ruang lingkup aneks ini:

- a) Tahap pembuatan - untuk bahan aktif biologi hingga langkah akhir sebelum bahan tersebut dinyatakan steril, sumber pedoman utama yang digunakan adalah Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik. Pedoman untuk tahap pembuatan produk biologi berikut tertera pada bagian utama Pedoman CPOB. Untuk beberapa jenis produk (misal Produk Terapeutik Tingkat Tinggi/PTTT seperti produk berbasis sel), semua tahap pembuatan harus dilakukan secara aseptik.
- b) Jenis produk - Aneks ini memberikan pedoman tentang berbagai bahan dan produk obat yang ditetapkan sebagai bahan dan produk biologi.

Kedua aspek tersebut ditunjukkan pada Tabel 1; perlu diperhatikan bahwa tabel ini adalah hanya sebagai ilustrasi dan tidak dimaksudkan untuk menjelaskan ruang lingkup secara tepat. Selain itu hendaklah juga dipahami

bahwa sesuai dengan dengan tabel serupa yang tertera pada Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik, tingkat penerapan CPOB dalam pembuatan bahan biologi akan meningkat dengan lebih rinci dari tahap awal menuju tahap selanjutnya, tetapi prinsip CPOB hendaklah selalu dipatuhi. Pemasukan beberapa tahap awal pembuatan dalam ruang lingkup aneks ini tidak berarti bahwa tahap tersebut akan secara rutin diperiksa oleh otoritas pengawas obat. Antibiotik tidak ditetapkan atau dimasukkan sebagai produk biologi, namun di mana tahap biologis dalam proses pembuatan dilakukan, pedoman dalam aneks ini hendaklah digunakan. Pedoman untuk produk obat yang berasal dari fraksionasi plasma atau darah manusia dicakup dalam Aneks 5 Pembuatan Produk dari Darah atau Plasma Manusia sementara pedoman untuk produk tanaman nontransgenik diatur dalam ketentuan Pemerintah.

Dalam kasus tertentu, peraturan lain dapat berlaku untuk bahan awal produk biologi:

- a) Untuk jaringan dan sel yang digunakan untuk pembuatan produk skala industri (misal pada industri farmasi), donasi, pengadaan dan pengujian jaringan dan sel tersebut diatur dalam ketentuan yang berlaku di Indonesia.
- b) Di mana darah atau komponen darah digunakan sebagai bahan awal untuk PTTT, persyaratan teknis untuk pemilihan donor, pengambilan, serta pengujian darah dan komponen darah mengacu pada ketentuan yang berlaku di Indonesia.
- c) Pembuatan dan pengendalian organisme hasil rekayasa genetika harus mematuhi ketentuan Pemerintah. Pengungkungan yang tepat hendaklah ditetapkan dan dipelihara pada fasilitas yang menangani mikroorganisme hasil rekayasa genetika. *Biological Safety Level* yang sesuai termasuk tindakan untuk pencegahan kontaminasi silang hendaklah mengikuti ketentuan Pemerintah, sehingga tidak terjadi pertentangan antara persyaratan CPOB dan persyaratan terkait *Biological Safety Level*.

Tabel 1. Pedoman ilustrasi untuk kegiatan pembuatan yang sesuai dengan ruang lingkup Aneks 2

Jenis dan sumber bahan	Contoh produk	Penerapan pedoman ini dalam tahap pembuatan ditunjukkan dalam kotak abu-abu			
1. Sumber hewan atau tanaman: nontransgenik	Heparin, insulin, enzim, protein, ekstrak alergen, PTTT immunosera	Pengambilan tanaman, organ, jaringan atau cairan	Pemotongan, pencampuran, dan / atau pengolahan awal	Isolasi dan pemurnian	Formulasi, pengisian
2. Virus atau bakteri/ fermentasi / kultur sel	Vaksin virus atau bakteri; enzim, protein	Pembentukan dan pemeliharaan BSI, BSK, BVI, BVK	Kultur sel dan/ atau fermentasi	Inaktivasi jika memungkinkan, isolasi dan pemurnian	Formulasi, pengisian
3. Fermentasi bioteknologi/ kultur sel	Produk rekombinan, antibodi monoklonal, alergen, vaksin terapi gen (vektor virus dan non-virus, plasmid)	Pembentukan dan pemeliharaan BSI dan BSK, LBI, LBK	Kultur sel dan/ atau fermentasi	Isolasi, pemurnian, modifikasi	Formulasi, pengisian
4. Sumber hewan: transgenik	Protein rekombinan, PTTT	Bank transgenik induk dan bank transgenik kerja	Pengambilan, pemotongan, pencampuran, dan/ atau pengolahan awal	Isolasi, pemurnian dan modifikasi	Formulasi, Pengisian
5. Sumber tanaman: transgenik	Protein rekombinan, vaksin, alergen	Bank transgenik induk dan bank transgenik kerja	Penanaman, panen*	Ekstraksi awal, isolasi, pemurnian, modifikasi	Formulasi, pengisian
6. Sumber Manusia	Enzim turunan urin, hormon	Pengambilan cairan	Pencampuran, dan / atau pengolahan awal	Isolasi dan pemurnian	Formulasi, pengisian
7. Sumber manusia dan/ atau hewani	Terapi gen: sel rekayasa genetika	Donasi, pengadaan dan pengujian jaringan/ sel awal	Pembuatan vektor serta pemurnian sel dan pengolahan,	Modifikasi genetik sel ex-vivo, pembentukan BSI, BSK, atau lot sel	Formulasi, pengisian

Jenis dan sumber bahan	Contoh produk	Penerapan pedoman ini dalam tahap pembuatan ditunjukkan dalam kotak abu-abu			
				primer	
	Terapi sel	Donasi, pengadaan dan pengujian jaringan/ sel awal	Pembentukan BSI, BSK atau lot sel primer atau pool sel	Isolasi sel, pemurnian kultur, kombinasi dengan komponen non-seluler	Formulasi, kombinasi, pengisian
	Produk rekayasa jaringan	Donasi, pengadaan dan pengujian jaringan/ sel awal	Pengolahan awal, isolasi dan pemurnian, pembentukan BSI, BSK, lot sel primer atau <i>pool</i> sel	Isolasi sel, pemurnian kultur, kombinasi dengan komponen non-seluler	Formulasi, kombinasi, pengisian

* pengawasan relevan yang dilakukan



PRINSIP

Pembuatan produk biologi memerlukan pertimbangan khusus karena sifat alami produk dan proses pembuatannya. Cara yang digunakan untuk pembuatan, pengendalian dan penggunaan produk biologi menuntut perhatian khusus.

Tidak seperti obat konvensional yang dibuat menggunakan teknik kimia dan fisika yang dapat menjaga tingkat konsistensi yang tinggi, pembuatan bahan dan produk biologi melibatkan proses dan bahan biologi, seperti kultivasi sel atau ekstraksi bahan dari organisme hidup. Proses biologi ini dapat menimbulkan variabilitas yang nyata, sehingga sifat dan jenis produk sampingannya dapat bervariasi. Oleh karena itu, prinsip manajemen risiko mutu (MRM) sangat penting diterapkan untuk bahan berkategori ini dan hendaklah prinsip tersebut digunakan untuk mengembangkan strategi pengendalian di semua tahap pembuatan demi meminimalkan variabilitas dan mengurangi potensi kontaminasi dan kontaminasi silang.

Karena bahan dan kondisi pengolahan yang digunakan untuk proses kultivasi didesain untuk mendukung kondisi pertumbuhan sel dan mikroorganisme spesifik, hal tersebut dapat memberi kesempatan bagi kontaminan mikroba asing untuk tumbuh. Selain itu, banyak produk yang memiliki keterbatasan untuk tahan terhadap berbagai teknik pemurnian terutama teknik yang dirancang untuk menginaktivasi atau menghilangkan kontaminan virus adventif (*adventitious viral contaminants*). Desain proses, peralatan, fasilitas, sarana penunjang, kondisi pada saat persiapan dan penambahan dapar dan reagen, pengambilan sampel dan pelatihan operator adalah pertimbangan utama untuk meminimalkan kejadian kontaminasi tersebut.

Spesifikasi yang berhubungan dengan produk (seperti yang tertera pada monografi farmakope, Izin Edar, dan Persetujuan Uji Klinik) akan menentukan apa dan sampai tahap mana zat dan bahan dapat memiliki tingkat *bioburden* tertentu atau harus steril. Untuk bahan biologi yang tidak bisa disterilkan (misal dengan filtrasi), pengolahan harus dilakukan secara aseptik untuk meminimalkan masuknya kontaminan. Penerapan pengendalian lingkungan dan pemantauan yang tepat serta, jika memungkinkan, sistem pembersihan dan sterilisasi in-situ serta penggunaan sistem tertutup dapat secara signifikan mengurangi risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.

Pengendalian pada umumnya melibatkan teknik analisis biologi, yang mempunyai variabilitas lebih tinggi dibanding dengan penentuan fisika- kimia. Oleh karena itu, proses pembuatan yang tangguh serta pengawasan selama-proses berperan penting pada proses pembuatan bahan dan produk biologi.

Produk biologi yang mengandung jaringan atau sel manusia, seperti PTTT tertentu harus mematuhi ketentuan yang berlaku pada tahap donasi, pengadaan dan pengujian. Pengambilan dan pengujian bahan ini harus dilakukan sesuai dengan sistem mutu yang tepat dan sesuai dengan ketentuan yang berlaku. Selain itu, peraturan nasional terkait dengan ketertelusuran donor berlaku mulai dari donor (dengan tetap menjaga kerahasiaan donor) sampai tahapan proses di Unit Penyedia Jaringan dan dilanjutkan sampai produk digunakan sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Bahan dan produk biologi harus mematuhi pedoman yang berlaku untuk meminimalkan risiko penularan agen spongiform encephalopathy hewan melalui produk obat manusia dan hewan.

BAGIAN A. PEDOMAN UMUM

MANAJEMEN RISIKO MUTU (MRM)

1. Prinsip MRM hendaklah digunakan untuk mengembangkan strategi pengendalian di seluruh tahap pembuatan dan pengawasan - termasuk pengadaan dan penyimpanan bahan, alur personel dan bahan, pembuatan dan pengemasan, pengawasan mutu, pemastian mutu, kegiatan penyimpanan dan distribusi, seperti dijelaskan dalam pedoman yang relevan. Karena variabilitas yang melekat pada proses biologi dan bahan awal, analisis tren yang sedang berlangsung dan tinjauan berkala merupakan bagian penting dari Sistem Mutu Industri Farmasi. Dengan demikian, perhatian khusus hendaklah diberikan pada pengawasan bahan awal, pengendalian perubahan, analisis tren dan manajemen penyimpangan dalam rangka memastikan konsistensi produksi. Sistem pemantauan hendaklah didesain sehingga memberikan deteksi dini terhadap faktor yang tidak diinginkan atau tak terduga yang dapat memengaruhi mutu, keamanan dan efikasi produk. Efektivitas strategi pengendalian dalam pemantauan, pengurangan dan manajemen risiko-risiko tersebut hendaklah ditinjau secara rutin dan sistem diperbarui sesuai persyaratan dengan mempertimbangkan perkembangan ilmiah dan teknis.

PERSONALIA

2. Personel (termasuk yang menangani pembersihan, pemeliharaan atau pengawasan mutu) yang dipekerjakan di area di mana produk biologi dibuat dan diuji hendaklah mendapat pelatihan, dan pelatihan ulang secara berkala, yang spesifik terhadap produk yang dibuat dan terhadap tugas mereka, termasuk tindakan khusus untuk melindungi produk, personel dan lingkungan.
3. Personel yang bertanggung jawab dalam produksi dan pengawasan hendaklah memiliki latar belakang yang memadai dalam disiplin ilmu yang relevan seperti mikrobiologi, biologi, biometri, kimia, kedokteran, farmasi, farmakologi, virologi, imunologi, bioteknologi dan kedokteran hewan, serta memiliki pengalaman praktis yang memadai untuk melaksanakan tugas.
4. Untuk keamanan produk, status kesehatan personel hendaklah dipertimbangkan dengan seksama. Jika diperlukan, personel yang terlibat dalam produksi, pemeliharaan, pengujian dan penanganan hewan

(dan inspeksi) hendaklah divaksinasi dengan vaksin spesifik yang sesuai dan diperiksa kesehatannya secara reguler.

5. Personel yang mengalami perubahan status kesehatan yang dapat merugikan mutu produk, hendaklah dilarang bekerja di area produksi dan catatannya disimpan dengan baik. Produksi vaksin BCG dan produk tuberkulin hendaklah dibatasi pada petugas yang secara reguler dipantau status imunologi atau pemeriksaan sinar X paru-paru. Pemantauan kesehatan petugas hendaklah mempertimbangkan risiko, saran medis hendaklah diberikan kepada personel yang terlibat dengan organisme berbahaya.
6. Di mana diperlukan untuk meminimalkan potensi kontaminasi silang, pembatasan pergerakan semua personel (termasuk personel pengawasan mutu, pemeliharaan dan pembersihan) hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip MRM. Secara umum, personel tidak boleh keluar dari area yang terpapar mikro-organisme hidup, organisme hasil rekayasa genetika, racun atau hewan menuju area di mana produk lain, produk inaktivasi atau organisme yang berbeda sedang ditangani. Jika hal ini tidak dapat dihindari, tindakan pengendalian kontaminasi hendaklah didasarkan pada prinsip MRM.

BANGUNAN DAN PERALATAN

7. Sebagai bagian dari strategi pengendalian, tingkat pengendalian lingkungan terhadap kontaminasi oleh partikulat dan mikroba di sarana produksi hendaklah diterapkan pada produk dan tahap produksi, dengan pertimbangan tingkat kontaminasi bahan awal dan risiko terhadap produk. Program pemantauan lingkungan selain yang dinyatakan pada Aneks 1 Pembuatan Produk Steril hendaklah dilengkapi dengan metode untuk mendeteksi keberadaan mikroorganisme spesifik (misal organisme inang, anaerob, dll) berdasarkan MRM.
8. Fasilitas pembuatan dan penyimpanan serta proses dan klasifikasi lingkungan, hendaklah didesain untuk mencegah kontaminasi dari luar terhadap produk. Meskipun kontaminasi kemungkinan besar akan terjadi selama proses seperti pada fermentasi dan kultur sel, pencegahan terhadap kontaminasi lebih tepat dilakukan dibandingkan deteksi dan penghilangan kontaminasi. Dalam hal ini, program pemantauan lingkungan dan pengujian *bioburden* bertujuan untuk memverifikasi bahwa keadaan terkendali. Apabila terdapat proses yang tidak tertutup

sehingga terjadi paparan produk terhadap lingkungan sekitar (misal pada saat penambahan eksipien, media, dapar, gas, atau manipulasi selama pembuatan PTTT) tindakan pencegahan kontaminasi hendaklah tersedia, termasuk pengendalian teknik dan lingkungan berdasarkan prinsip MRM. Prinsip MRM tersebut hendaklah juga memperhitungkan prinsip dan persyaratan yang sesuai dengan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril pada saat pemilihan klasifikasi lingkungan kaskade dan pengendalian lain yang berhubungan.

9. Area produksi tersendiri hendaklah digunakan untuk penanganan sel hidup yang mampu bertahan dalam lingkungan pembuatan, sampai inaktivasi. Area produksi tersendiri hendaklah digunakan untuk pembuatan organisme patogen yang mampu menyebabkan penyakit yang parah pada manusia.
10. Pembuatan pada fasilitas multi-produk dapat diterima jika pertimbangan dan tindakan pencegahan berikut, atau yang setara (sesuai dengan jenis produk yang terlibat) menjadi bagian dari strategi pengendalian yang efektif untuk mencegah kontaminasi silang berdasarkan prinsip MRM:
 - a) Pengetahuan mengenai karakteristik utama semua sel, organisme dan setiap *adventitious agent* (misal patogenisitas, kemampuan deteksi, ketahanan, dan kerentanan terhadap inaktivasi) dalam fasilitas yang sama.
 - b) Di mana proses produksi dapat dicirikan dengan adanya beberapa betas kecil yang berasal dari bahan awal yang berbeda (misal produk berbasis sel), faktor seperti status kesehatan donor dan risiko kerugian total dari produk dan/atau untuk pasien tertentu hendaklah menjadi bahan pertimbangan dalam keberterimaan hasil kerja selama proses pengembangan strategi pengendalian.
 - c) Organisme hidup dan spora (di mana relevan) agar dicegah untuk memasuki area atau peralatan yang tidak terkait. Tindakan pengendalian untuk menghilangkan organisme dan spora sebelum pembuatan produk berikutnya hendaklah tersedia. Tindakan pengendalian tersebut hendaklah juga memperhitungkan sistem HVAC. Pembersihan dan dekontaminasi untuk menghilangkan organisme dan spora hendaklah divalidasi.
 - d) Pemantauan lingkungan yang spesifik untuk mikro-organisme yang diproduksi, juga dilakukan di area yang berdekatan selama proses produksi berlangsung dan setelah selesai pembersihan dan dekontaminasi. Perhatian juga hendaklah diberikan pada risiko yang

timbul akibat penggunaan peralatan pemantauan tertentu (misal alat pemantauan partikel udara) di area di mana dilakukan penanganan organisme hidup dan/atau organisme pembentuk spora.

- e) Produk, peralatan, peralatan pendukung (misal untuk kalibrasi dan validasi) serta bahan sekali pakai hanya boleh dipindahkan di dalam dan dipindahkan dari area tersebut sedemikian rupa sehingga mencegah kontaminasi ke area lain, produk lain dan tahap produk yang berbeda (misal mencegah kontaminasi produk inaktivasi atau toksoid dengan produk non-inaktivasi).
 - f) Proses pembuatan berbasis kampanye hendaklah dilengkapi dengan prosedur pembersihan dan prosedur dekontaminasi yang divalidasi.
11. Untuk kegiatan penyelesaian (formulasi, pengisian dan pengemasan), kebutuhan terhadap fasilitas tersendiri akan bergantung pada pertimbangan di atas dan pertimbangan tambahan seperti kebutuhan spesifik dari produk biologi dan karakteristik produk lainnya, termasuk produk non-biologis. Tindakan pengendalian lain untuk kegiatan penyelesaian dapat mencakup perlunya proses penambahan dalam urutan tertentu, kecepatan pencampuran, pengendalian waktu dan suhu, batas paparan cahaya dan pengungkungan serta prosedur pembersihan bila terjadi tumpahan.
 12. Tindakan dan prosedur yang diperlukan untuk pengungkungan (yaitu keamanan lingkungan dan operator) hendaklah tidak boleh bertentangan dengan keamanan produk.
 13. Sistem tata udara hendaklah dirancang, dibangun dan dipelihara untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang antara area pembuatan yang berbeda dan dapat dibuat spesifik untuk area tertentu. Pertimbangan berdasarkan prinsip-prinsip MRM, hendaklah diberikan pada penggunaan sistem tata udara *single pass*.
 14. Area bertekanan positif hendaklah digunakan untuk pengolahan produk steril, namun untuk area tertentu yang digunakan untuk mikroba patogen hendaklah bertekanan negatif untuk mencegah penyebaran mikroba patogen keluar dari area tersebut. Apabila area bertekanan negatif atau lemari pengaman digunakan untuk memproses bahan secara aseptik dengan risiko tertentu (misal mikroba patogen), area tersebut hendaklah dikelilingi area bersih bertekanan positif sesuai dengan

kelasnya. Kaskade tekanan ini hendaklah didefinisikan secara jelas dan dipantau secara kontinu dengan pengaturan alarm yang sesuai.

15. Peralatan yang digunakan untuk menangani organisme hidup dan sel, termasuk peralatan untuk pengambilan sampel, hendaklah didesain untuk mencegah kontaminasi organisme hidup atau sel selama proses.
16. Pengungkung primer hendaklah didesain dan diuji secara berkala untuk memastikan pencegahan agen biologi keluar ke lingkungan kerja.
17. Penggunaan sistem 'bersihkan di tempat' dan 'uapkan di tempat' ('sterilisasi di tempat') hendaklah digunakan jika memungkinkan. Katup pada tangki fermentasi hendaklah dapat disterilisasi dengan uap air secara sempurna.
18. Filter ventilasi udara hendaklah hidrofobis dan jangka waktu pemakaiannya divalidasi pada interval yang sesuai melalui uji integritas berdasarkan prinsip MRM yang tepat.
19. Sistem drainase hendaklah didesain agar limbah dapat dinetralkan atau didekontaminasi secara efektif untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang. Kepatuhan terhadap peraturan lokal diperlukan untuk meminimalkan risiko kontaminasi ke lingkungan eksternal sesuai dengan risiko yang terkait dengan sifat biohazard dari bahan limbah.
20. Karena keanekaragaman produk atau proses biologi, beberapa bahan aditif atau bahan baku yang relevan / kritis harus diukur atau ditimbang selama proses produksi. Dalam hal ini, stok bahan dapat disimpan di area produksi selama periode tertentu berdasarkan kriteria yang ditentukan seperti durasi pembuatan satu betas atau kampanye. Bahan tersebut harus disimpan dengan tepat.

HEWAN

21. Berbagai spesies hewan digunakan dalam pembuatan sejumlah produk biologi atau bahan awal yang secara garis besar dapat dibagi menjadi 2 kelompok yaitu:
 - a) kelompok hewan hidup, ternak, dan kawanan hewan: mencakup vaksin polio (monyet), immunosera untuk bisa ular dan tetanus (kuda,

domba dan kambing), alergen (kucing), vaksin rabies (kelinci, mencit dan hamster), produk transgenik (kambing, sapi).

- b) Jaringan dan sel hewan yang berasal dari hewan yang sudah mati atau didapatkan dari rumah potong hewan misal sel *feeder* untuk mendukung pertumbuhan beberapa PTTT, sumber enzim, antikoagulan dan hormon (domba dan babi).

Selain itu, hewan juga dapat digunakan untuk pengawasan mutu misal dalam pengujian secara umum seperti pirogenitas, atau uji potensi spesifik, seperti vaksin pertusis (mencit), pirogenitas (kelinci), dan vaksin BCG (marmot).

22. Untuk mematuhi regulasi TSE, *adventitious agents* lain yang menjadi perhatian (penyakit *zoonotic*, yaitu penyakit yang bersumber dari hewan) hendaklah dipantau melalui program kesehatan berkala dan didokumentasikan. Dalam menyusun program kesehatan tersebut hendaklah mempertimbangkan saran dari spesialis. Kejadian gangguan kesehatan yang bersumber hewan hendaklah diselidiki sehubungan dengan kecocokan dan kesesuaian kontak dengan hewan yang digunakan secara berkesinambungan (dalam produksi sebagai sumber bahan awal, pengawasan mutu dan pengujian keamanan), semua keputusan hendaklah didokumentasikan. Hendaklah tersedia prosedur penelusuran kembali (*look-back*) yang mencakup proses pengambilan keputusan terhadap kesesuaian yang berkesinambungan dari bahan biologi atau produk yang telah digunakan atau dimasukkan. Proses pengambilan keputusan dapat mencakup pengujian kembali sampel tertinggal dari pengambilan sebelumnya donor yang sama (bila berlaku) untuk menetapkan donasi negatif terakhir. Periode penarikan agen terapi yang digunakan untuk mengobati hewan sumber harus didokumentasikan dan digunakan untuk menentukan penghilangan binatang-binatang dari program selama periode tertentu.
23. Perhatian khusus hendaklah diambil untuk mencegah dan memantau infeksi pada hewan sumber/donor. Tindakan hendaklah mencakup sumber, fasilitas, peternakan, prosedur keamanan biologi, sistem pengujian, pengawasan bahan pakan dan *bedding* hewan. Hal ini merupakan relevansi khusus untuk hewan bebas patogen tertentu di mana persyaratan monografi farmakope harus dipenuhi. Pemantauan kandang dan kesehatan hendaklah ditetapkan untuk kategori hewan lain (misal ternak dan kawanan hewan yang sehat).

24. Untuk produk yang dibuat dari hewan transgenik, proses produksi hewan tersebut dari hewan sumber hendaklah tertelusur.
25. Pencatatan hendaklah mengacu pada persyaratan nasional tentang pemeliharaan, pengamanan, perawatan, dan karantina hewan. Kandang hewan yang digunakan untuk produksi dan pengawasan produk biologi hendaklah terpisah dari area produksi dan pengawasan mutu.
26. Untuk spesies hewan yang berbeda, kriteria utama hendaklah ditentukan, dipantau, dan dicatat. Pencatatan mencakup umur, berat badan dan status kesehatan hewan.
27. Hewan, agen biologis, dan pengujian yang dilakukan hendaklah diidentifikasi dengan baik untuk mencegah risiko kecampurbauran dan mengendalikan bahaya yang teridentifikasi.

DOKUMENTASI

28. Spesifikasi bahan awal biologi dapat memerlukan dokumentasi tambahan tentang sumber, asal, rantai distribusi, metode pembuatan, dan pengawasan yang dilakukan, untuk memastikan tingkat pengawasan yang tepat termasuk mutu mikrobiologi.
29. Beberapa jenis produk dapat memiliki definisi khusus tentang bahan apa saja yang membentuk bets, terutama sel somatik dalam PTTT. Untuk kondisi autologus dan kecocokan-donor, produk yang diproduksi hendaklah dipandang sebagai bets.
30. Apabila digunakan donor sel atau jaringan dari manusia, ketertelusuran penuh diperlukan dari bahan awal dan bahan baku, termasuk semua zat yang kontak dengan sel atau jaringan melalui konfirmasi penerimaan produk pada titik penggunaan dengan tetap menjaga kerahasiaan individu dan informasi kesehatan. Catatan penelusuran hendaklah disimpan selama 30 tahun setelah tanggal kedaluwarsa produk. Perhatian khusus hendaklah diambil untuk menjaga ketertelusuran produk untuk kasus penggunaan khusus, seperti sel kecocokan-donor. Persyaratan nasional diberlakukan untuk komponen darah ketika digunakan sebagai bahan baku atau pendukung dalam proses pembuatan produk obat. Untuk PTTT, persyaratan ketertelusuran mengenai sel manusia termasuk sel haematopoietik harus sesuai dengan

prinsip-prinsip yang ditetapkan dalam perundang-undangan nasional. Rencana yang diperlukan untuk mencapai ketertelusuran dan periode penyimpanan hendaklah tercakup dalam perjanjian teknis antar pihak yang bertanggung jawab.

PRODUKSI

31. Mengingat banyaknya variabilitas pada bahan dan produk biologis, langkah-langkah untuk meningkatkan ketangguhan proses sehingga mengurangi variasi proses dan meningkatkan reproduibilitas pada berbagai tahap siklus hidup produk seperti proses desain hendaklah dinilai kembali sewaktu diadakan Pengkajian Mutu Produk.

32. Sejak dilakukannya kultivasi, media dan reagen dirancang untuk meningkatkan pertumbuhan sel atau organisme mikroba, dalam kondisi murni (aksenik), perhatian khusus hendaklah diberikan pada strategi pengendalian untuk memastikan adanya langkah-langkah tangguh yang mencegah atau mengurangi munculnya *bioburden*, dan metabolit atau endotoksin yang tidak diinginkan. Untuk PTTT di mana bets produksi biasanya dilakukan dalam jumlah kecil, risiko kontaminasi silang antara persiapan sel dari donor yang berbeda dengan berbagai status kesehatan hendaklah dikendalikan melalui prosedur dan persyaratan yang ditetapkan.

BAHAN AWAL

33. Sumber, asal dan kesesuaian bahan awal dan bahan baku biologis (misal bahan pengawet (*cryoprotectant*), sel *feeder*, reagen, media kultur, dapar, serum, enzim, sitokin, faktor pertumbuhan) hendaklah ditetapkan dengan jelas. Jika pengujian penting yang dilakukan membutuhkan waktu yang lama, bahan awal dapat diproses terlebih dahulu sebelum hasil pengujian diperoleh, risiko penggunaan bahan yang berpotensi gagal dan dampak potensial pada bets lain hendaklah dipahami dengan jelas dan dinilai menurut prinsip MRM. Pada kasus-kasus tersebut, syarat pelulusan produk jadi tergantung pada hasil-hasil pengujian yang memuaskan. Identifikasi semua bahan awal hendaklah memenuhi persyaratan yang sesuai dengan tingkatan pembuatannya. Untuk produk biologi panduan lebih lanjut dapat mengacu pada Pedoman CPOB Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik Bab 18.

34. Risiko kontaminasi bahan awal saat perpindahan sepanjang rantai pasokan hendaklah dinilai, khususnya terhadap TSE. Bahan yang

bersentuhan langsung dengan peralatan produksi atau produk (misal media yang digunakan dalam uji pengisian media (*media fill*) dan pelumas yang dapat bersentuhan dengan produk) hendaklah juga dikaji risikonya.

35. Mengingat banyaknya risiko yang berasal dari paparan kontaminasi dan konsekuensinya terhadap produk adalah sama terlepas dari tahapan produksi, penyusunan strategi pengendalian untuk melindungi produk dan persiapan larutan, dasar dan bahan tambahan lainnya hendaklah didasarkan pada prinsip dan pedoman yang terkandung dalam bagian sesuai Aneks 1 Pembuatan Produk Steril. Pengendalian sangat diperlukan untuk mutu bahan awal dan proses produksi aseptis, khususnya untuk produk berbasis sel, di mana sterilisasi akhir umumnya tidak mungkin dilakukan dan kemampuan untuk menghilangkan hasil sampingan mikroba terbatas. Bilamana izin edar atau persetujuan uji klinik mencantumkan jenis dan tingkat *bioburden* yang diijinkan, misal pada tahap bahan aktif, strategi pengendalian hendaklah menunjukkan bahwa batas-batas yang ditentukan dapat dipertahankan.
36. Apabila bahan awal perlu disterilisasi, hendaklah sedapat mungkin dilakukan dengan cara panas. Jika diperlukan, metode lain yang sesuai juga dapat digunakan untuk inaktivasi bahan biologis (misal iradiasi dan filtrasi).
37. Pengurangan *bioburden* yang terkait dengan pengadaan sel dan jaringan hidup mungkin membutuhkan tindakan lain seperti penggunaan antibiotik pada tahap awal produksi. Langkah ini hendaklah dihindari, tetapi jika diperlukan maka langkah tersebut diambil dengan justifikasi dan diawasi dengan cermat, dan bahan-bahan tersebut hendaklah dihilangkan dari proses produksi pada tahap tertentu seperti tercantum dalam izin edar atau persetujuan uji klinik.
38. Untuk sel dan jaringan manusia yang digunakan sebagai bahan awal untuk produk biologi:
 - a) Pengadaan, donasi dan pengujiannya diatur di beberapa negara. Pihak pemasok harus mendapat persetujuan yang tepat dari otoritas regulatori nasional dan hendaklah dilakukan verifikasi terhadap hal ini sebagai bagian dari manajemen pemasok bahan awal.

- b) Sel atau jaringan manusia yang diimpor harus memenuhi standar nasional terkait mutu dan keamanan. Ketertelusuran dan persyaratan pelaporan efek samping serius dan kejadian tak diinginkan yang serius dapat diatur dalam peraturan yang ditetapkan.
- c) Terdapat kejadian di mana pengolahan sel dan jaringan yang digunakan sebagai bahan awal untuk produk biologi dilakukan di Lembaga penyedia jaringan, misal, untuk mendapatkan sel lestari awal atau bank sel sebelum membangun Bank Sel Induk, BSI
- d) Jaringan dan sel diluluskan dahulu oleh Kepala Pemastian Mutu dalam lembaga penyedia jaringan sebelum dikirimkan ke tempat produksi produk obat, setelah itu pengawasan mutu standar terhadap bahan awal produk obat hendaklah dilakukan. Hasil pengujian terhadap semua sel/jaringan yang dilakukan oleh lembaga penyedia jaringan hendaklah tersedia untuk industri farmasi produk obat. Informasi tersebut harus digunakan untuk membuat keputusan penyimpanan dan pemisahan bahan yang tepat. Apabila proses produksi harus dimulai sebelum hasil pengujian diterima dari lembaga penyedia jaringan, sel dan jaringan dapat dikirim ke produsen produk obat apabila tersedia pengendalian untuk pencegahan kontaminasi silang terhadap sel dan jaringan yang telah diluluskan penanggung jawab mutu lembaga penyedia jaringan.
- e) Transportasi sel dan jaringan manusia ke tempat produksi harus dikendalikan dengan perjanjian tertulis antara pihak-pihak yang bertanggung jawab. Pabrik hendaklah memiliki bukti yang terdokumentasi terkait kepatuhan kondisi penyimpanan dan transportasi yang telah ditetapkan.
- f) Persyaratan ketertelusuran berkesinambungan yang dimulai dari lembaga penyedia jaringan hingga penerima, dan sebaliknya, termasuk bahan yang kontak dengan sel atau jaringan, hendaklah dipertahankan.
- g) Perjanjian teknis hendaklah tersedia antara pihak-pihak yang bertanggung jawab (misal industri farmasi, lembaga penyedia jaringan, sponsor, pemegang izin edar) yang menjelaskan tanggung jawab masing-masing pihak, termasuk Kepala Pemastian Mutu.

39. Berkenaan dengan terapi gen:

- a) Untuk produk yang terdiri dari vektor virus, bahan awal adalah komponen dari mana vektor virus tersebut diperoleh, yaitu benih virus induk atau plasmid untuk transfeksi *packaging cell* dan BSI dari *packaging cell line*.
- b) Untuk produk yang terdiri dari plasmid, vektor non-viral dan mikroorganisme hasil rekayasa genetika selain virus atau vektor virus, bahan awal adalah komponen yang digunakan untuk menghasilkan *producing cell*, yaitu plasmid, bakteri inang dan BSI dari sel mikroba rekombinan.
- c) Untuk sel hasil rekayasa genetika, bahan awal adalah komponen yang digunakan untuk mendapatkan sel hasil rekayasa genetika, yaitu bahan awal untuk memproduksi vektor dan persiapan sel manusia atau hewan.
- d) Prinsip-prinsip CPOB berlaku dari sistem bank yang digunakan untuk memproduksi vektor atau plasmid yang digunakan untuk transfer gen.

40. Apabila sel manusia atau hewan digunakan dalam proses produksi sebagai sel *feeder*, pengawasan yang tepat terhadap sumber, pengujian, transportasi dan penyimpanan hendaklah tersedia, termasuk kepatuhan terhadap persyaratan nasional untuk sel manusia.

SISTEM LOT BENIH DAN BANK SEL

41. Untuk mencegah perubahan sifat yang tidak diinginkan akibat subkultur berulang atau pelipatgandaan generasi, maka pembuatan bahan biologi dan produk yang diperoleh dari kultur mikroba, kultur sel atau propagasi pada embrio dan hewan hendaklah didasarkan pada sistem lot benih induk dan benih kerja virus dan/atau bank sel kerja. Sistem seperti ini mungkin tidak berlaku untuk semua jenis PTTT.
42. Jumlah generasi (penggandaan, pasase) antara lot benih atau bank sel, bahan obat dan produk jadi hendaklah konsisten dengan spesifikasi pada izin edar atau persetujuan uji klinik.

43. Sebagai bagian dari manajemen siklus hidup produk, penyediaan lot benih dan bank sel, termasuk generasi induk dan kerja, hendaklah dilakukan di bawah kondisi yang telah terbukti sesuai. Kondisi tersebut hendaklah mencakup lingkungan terkendali yang sesuai untuk melindungi lot benih dan bank sel serta personel yang menanganinya. Selama pembuatan lot benih dan bank sel, hendaklah tidak ada bahan hidup maupun bahan infeksius lain (misal virus, sel lestari atau strain sel) yang ditangani bersamaan di area yang sama atau oleh orang yang sama. Untuk tahapan sebelum menghasilkan benih induk dan bank sel, prinsip CPOB dapat diterapkan, hendaklah tersedia dokumentasi untuk mendukung ketertelusuran termasuk permasalahan yang berkaitan dengan komponen yang digunakan selama pengembangan dan berdampak terhadap keamanan produk (misal reagen asal biologis) dari sumber awal dan pengembangan genetik bila ada. Untuk vaksin, berlaku persyaratan yang tercantum dalam monografi Farmakope.
44. Setelah pembuatan bank sel induk dan sel kerja dan lot benih induk maupun lot benih kerja, hendaklah diikuti prosedur karantina dan pelulusan. Prosedur hendaklah mencakup karakterisasi yang memadai dan pengujian kontaminan. Kesesuaian penggunaan *on-going* hendaklah lebih ditunjukkan oleh konsistensi karakteristik dan mutu betas produk berturut-turut. Bukti stabilitas dan pemulihan lot benih dan bank sel hendaklah didokumentasikan dan catatan hendaklah disimpan agar memungkinkan dilakukan evaluasi tren.
45. Lot benih dan bank sel hendaklah disimpan dan digunakan sedemikian rupa sehingga dapat meminimalkan risiko kontaminasi atau perubahan (misal disimpan dalam fase uap nitrogen cair dalam wadah tertutup). Tindakan pengendalian untuk penyimpanan benih dan/atau sel yang berbeda di area atau peralatan yang sama hendaklah mencegah kecampurbauran dan memperhitungkan sifat infeksi bahan untuk mencegah kontaminasi silang.
46. Produk obat berbasis sel sering dihasilkan dari stok sel yang diperoleh dari tingkat pasase yang terbatas. Berbeda dengan dua sistem berjenjang dari bank sel induk dan sel kerja, jumlah produksi yang berjalan dari stok sel dibatasi oleh jumlah *aliquot* yang diperoleh setelah ekspansi dan tidak termasuk siklus hidup produk. Perubahan stok sel hendaklah tercakup dalam protokol validasi.

47. Wadah penyimpanan hendaklah disegel, diberi label dengan jelas dan disimpan pada suhu yang tepat. Inventarisasi stok harus dijaga. Suhu penyimpanan hendaklah direkam secara kontinu dan, di mana ditempatkan, tingkat nitrogen cair dipantau. Penyimpangan dari batas dan tindakan korektif dan preventif yang diambil hendaklah dicatat.
48. Disarankan untuk membagi stok dan menyimpan stok yang terbagi tersebut pada lokasi yang berbeda untuk meminimalkan risiko kehilangan total. Pengendalian di lokasi tersebut hendaklah memberikan jaminan sebagaimana yang diuraikan pada alinea sebelumnya.
49. Kondisi penyimpanan dan penanganan stok di tempat berbeda hendaklah dikendalikan sesuai dengan prosedur dan parameter yang sama. Sekali wadah dikeluarkan dari sistem manajemen lot benih/bank sel, wadah tidak boleh dikembalikan ke stok semula.

PRINSIP KERJA

50. Manajemen perubahan hendaklah secara berkala mempertimbangkan akibat termasuk akibat kumulatif dari perubahan (misal pada proses) terhadap mutu produk akhir.
51. Parameter (proses) operasional kritis, atau parameter masukan lain yang berdampak pada mutu produk hendaklah diidentifikasi, divalidasi, didokumentasikan dan dapat dipertahankan agar selalu berada di dalam persyaratan.
52. Strategi pengendalian masuknya barang dan bahan ke area produksi hendaklah didasarkan pada prinsip MRM untuk meminimalkan risiko kontaminasi. Untuk proses aseptik, masuknya barang dan bahan tahan panas ke area bersih atau area bersih/terkungkung hendaklah melalui otoklaf atau oven berpintu ganda. Barang dan bahan tidak tahan panas hendaklah dimasukkan melalui ruang penyangga udara dengan pintu interlock yang tercakup dalam prosedur sanitasi permukaan yang efektif. Sterilisasi barang dan bahan di tempat lain dapat diterima selama terbungkus berlapis-lapis, yang jumlah lapisannya sesuai dengan jumlah tahap memasuki area bersih, dan masuk melalui ruang penyangga dengan tindakan sanitasi permukaan yang sesuai.

53. Sifat memacu pertumbuhan yang dimiliki media biakan hendaklah dibuktikan agar sesuai dengan tujuan penggunaannya. Jika memungkinkan, media biakan hendaklah disterilisasi di tempat. Jika memungkinkan penambahan gas, media, asam atau basa, bahan pengurang busa, dan lain-lain ke dalam fermentor hendaklah melalui filter sterilisasi yang terpasang di lini proses.
54. Penambahan bahan atau biakan ke dalam fermentor dan tangki lain serta pengambilan sampel hendaklah dilakukan secara hati-hati dalam kondisi yang terkendali untuk menghindari kontaminasi. Sebelum penambahan bahan atau pengambilan sampel hendaklah dipastikan bahwa sambungan selang ke tangki sudah terpasang dengan benar.
55. Proses produksi tertentu (misal fermentasi) mungkin perlu dipantau secara kontinu; data yang terkumpul hendaklah menjadi bagian dari catatan bets. Bilamana menggunakan biakan kontinu (*continuous culture*), pertimbangan khusus hendaklah diberikan terhadap persyaratan pengawasan mutu yang timbul dari cara produksi jenis ini.
56. Sentrifugasi dan pencampuran produk dapat menyebabkan pembentukan partikel aerosol, oleh karena itu tindakan pembatasan penyebaran (*containment*) perlu dilakukan untuk memperkecil kontaminasi silang.
57. Tumpahan, terutama organisme hidup, hendaklah ditangani dengan cepat dan aman. Tindakan dekontaminasi yang divalidasi hendaklah tersedia untuk tiap organisme atau kelompok organisme terkait. Bilamana terdapat galur berbeda dari spesies bakteri tunggal atau virus yang sangat mirip terlibat, proses dekontaminasi dapat divalidasi dengan satu galur perwakilan, kecuali terdapat alasan untuk menganggap bahwa mereka mungkin berbeda bermakna dalam hal ketahanan terhadap agen yang terlibat.
58. Jika terkontaminasi nyata, seperti karena tumpahan atau aerosol, atau jika terdapat keterlibatan organisme yang berpotensi membahayakan, maka produksi dan pengawasan bahan, termasuk dokumen kerja, hendaklah didesinfeksi secara cukup atau informasi dikirim keluar dengan cara lain.
59. Metode yang digunakan untuk sterilisasi, desinfeksi, penghilangan atau inaktivasi virus hendaklah divalidasi.

60. Tindakan khusus hendaklah dilakukan pada saat proses inaktivasi atau penghilangan virus untuk mencegah risiko kontaminasi ulang produk yang sudah ditangani dengan produk yang belum ditangani.
61. Untuk produk yang diinaktivasi dengan penambahan reagen (seperti mikroorganisme dalam proses pembuatan vaksin), proses hendaklah menjamin inaktivasi organisme hidup telah sempurna. Selain pencampuran kultur dan inaktivan, hendaklah dipertimbangkan untuk mengenai semua produk dan permukaan yang bersinggungan dengan biakan hidup dan, bila diperlukan, transfer ke tangki kedua.
62. Terdapat berbagai macam peralatan yang digunakan untuk kromatografi. Prinsip MRM hendaklah digunakan untuk merancang strategi pengendalian pada matriks, housing dan peralatan terkait yang digunakan pada sarana pembuatan secara kampanye dan multi produk. Penggunaan kembali matriks yang sama untuk tahap proses yang berbeda tidak dianjurkan. Kriteria keberterimaan, kondisi penggunaan, metode regenerasi, masa pakai, dan metode sanitasi atau sterilisasi kolom kromatografi hendaklah ditetapkan.
63. Bilamana radiasi ionisasi digunakan dalam pembuatan produk obat, Aneks 10 Penggunaan Radiasi Pengion dalam Pembuatan Obat hendaklah digunakan sebagai pedoman lebih lanjut.
64. Hendaklah tersedia sistem untuk memastikan integritas dan penutupan wadah setelah diisi, bila produk akhir atau produk antara menunjukkan risiko khusus dan tersedia prosedur untuk menangani kebocoran atau tumpah. Pada kegiatan pengisian dan pengemasan hendaklah tersedia prosedur untuk menjaga produk berada dalam batas yang ditetapkan, seperti waktu dan/atau suhu.
65. Kegiatan penanganan wadah yang mengandung agen biologis hidup, hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi produk lain atau lepasnya agen hidup ke dalam lingkungan kerja atau lingkungan eksternal. Pengkajian risiko hendaklah mempertimbangkan viabilitas dan klasifikasi biologis organisme tersebut.

66. Harap berhati-hati saat persiapan, pencetakan, penyimpanan, dan penggunaan label, untuk ditempelkan pada wadah primer dan kemasan sekunder termasuk tulisan khusus untuk produk spesifik pasien atau yang menandakan penggunaan rekayasa genetika. Dalam hal produk digunakan untuk penggunaan autologus, hendaklah label langsung yang memuat pengenal unik pasien dan pernyataan “hanya untuk penggunaan autologus”.
67. Kompatibilitas label dengan suhu penyimpanan sangat rendah, di mana suhu tersebut digunakan, hendaklah diverifikasi.
68. Bilamana informasi kesehatan donor dan/atau hewan tersedia setelah pengadaan, yang memengaruhi mutu produk, hal tersebut hendaklah diperhitungkan dalam prosedur penarikan kembali.
69. Pengawasan selama-proses pada produk biologi berperan lebih besar dalam menjamin konsistensi mutu dibandingkan pada produk konvensional. Pengawasan selama-proses hendaklah dilakukan pada tahap produksi yang tepat untuk mengawasi kondisi yang berpengaruh terhadap mutu produk akhir.
70. Bilamana produk antara dapat disimpan untuk waktu yang lama (hari, minggu atau lebih), hendaklah dipertimbangkan pencakupan bets produk akhir yang terbuat dari bahan yang disimpan pada waktu terlalu lama selama-proses dalam program stabilitas on-going.
71. Beberapa jenis sel (misal sel autologus yang digunakan pada PTTT) mungkin tersedia dalam jumlah terbatas dan, jika dibolehkan dalam izin edar atau persetujuan uji klinik, perubahan metode pengujian dan strategi sampel pertinggal dapat dikembangkan dan didokumentasikan.
72. Untuk PTTT berbasis sel, uji sterilitas hendaklah dilakukan pada kultur sel atau bank sel yang bebas antibiotik untuk membuktikan bahwa tidak ada kontaminasi bakteri dan jamur dan agar dapat mendeteksi organisme-organisme lain bila perlu.
73. Untuk produk dengan kedaluwarsa pendek, yang membutuhkan sertifikasi bets sebelum menyelesaikan seluruh pengujian pengawasan mutu produk akhir (misal uji sterilitas), hendaklah tersedia strategi pengendalian yang sesuai. Pengawasan tersebut hendaknya didasarkan

pada pemahaman yang tinggi tentang produk dan kinerja proses dengan memperhitungkan aspek pengawasan dan atribut bahan awal. Deskripsi yang tepat dan rinci dari seluruh prosedur pelulusan, termasuk tanggung jawab personel berbeda yang terlibat dalam penilaian produksi dan analisis data adalah penting. Penilaian berkesinambungan terhadap efektivitas sistem pemastian mutu hendaklah tersedia, termasuk catatan disimpan sedemikian rupa untuk memungkinkan evaluasi tren. Bilamana pengujian produk akhir tidak memungkinkan karena kedaluwarsa pendek, metode alternatif untuk memperoleh data yang ekuivalen untuk mengizinkan sertifikasi bets hendaklah dipertimbangkan (misal metode mikrobiologi cepat). Prosedur sertifikasi dan pelulusan bets hendaklah dapat dilakukan pada dua tahap atau lebih –sebelum dan sesudah hasil pengujian analisis proses akhir tersedia:

- a) Penilaian catatan pengolahan bets dan hasil pemantauan lingkungan (jika tersedia) oleh personel yang ditunjuk hendaklah mencakup kondisi produksi, seluruh penyimpangan dari prosedur normal dan hasil analisis yang tersedia untuk diperiksa dan mendapatkan sertifikasi oleh Kepala Pemastian Mutu.
- b) Penilaian pengujian analisis akhir dan informasi lain yang tersedia sebelum pengiriman produk akhir untuk sertifikasi produk akhir oleh Kepala Pemastian Mutu.
- c) Hendaklah tersedia prosedur yang menjelaskan tindakan yang diambil (termasuk menghubungi staf klinis) bilamana hasil uji di luar spesifikasi (HULS) diperoleh setelah pengiriman produk. Kejadian tersebut hendaklah diinvestigasi secara menyeluruh dan tindakan korektif dan tindakan preventif yang relevan yang diambil untuk mencegah perulangan didokumentasikan.

Prosedur hendaklah menjelaskan tindakan yang diambil oleh Kepala Pemastian Mutu jika hasil tes yang tidak memuaskan diperoleh setelah pengiriman.

BAGIAN B. PEDOMAN SPESIFIK UNTUK JENIS PRODUK TERTENTU

B1. PRODUK BERASAL DARI HEWAN

Pedoman ini berlaku untuk bahan dari hewan termasuk bahan yang berasal dari lembaga seperti rumah potong hewan. Karena rantai pasokan dapat luas dan kompleks, maka pengendalian berdasarkan prinsip MRM perlu dilakukan, lihat juga persyaratan pada monografi farmakope yang sesuai, termasuk kebutuhan untuk pengujian khusus pada tiap tahap. Dokumentasi untuk

menunjukkan ketertelusuran rantai pasokan dan peran yang jelas dari pelaku rantai pasokan, termasuk peta proses yang rinci dan terkini, hendaklah tersedia.

1. Program pemantauan penyakit hewan yang berhubungan dengan kesehatan manusia hendaklah tersedia. Organisasi hendaklah mempertimbangkan laporan dari sumber terpercaya mengenai prevalensi penyakit nasional dan tindakan pengendalian ketika mengkompilasi penilaian faktor risiko dan mitigasi. Organisasi tersebut antara lain Badan Kesehatan Hewan Dunia (OIE). Hal ini hendaklah dilengkapi dengan informasi tentang program pemantauan kesehatan dan pengendalian kesehatan pada tingkat nasional dan lokal, di mana pada program pengendalian hendaknya disertakan sumber (seperti peternakan atau area penggemukan) dari mana hewan tersebut didatangkan dan tindakan pengendalian di tempat selama transportasi ke rumah potong hewan.
2. Bilamana rumah potong hewan digunakan sebagai sumber jaringan hewan, maka rumah potong hewan tersebut hendaklah beroperasi sesuai standar yang ketat. Hendaklah diambil laporan dari regulatori nasional yang memverifikasi pemenuhan persyaratan makanan, keamanan, mutu, dan undang-undang kesehatan hewan dan tanaman.
3. Tindakan pengendalian bahan baku farmasi di fasilitas seperti rumah potong hewan hendaklah mencakup unsur-unsur yang sesuai dengan Sistem Manajemen Mutu untuk memastikan kesesuaian pelatihan operator, ketertelusuran bahan, pengawasan, dan konsistensi. Tindakan ini dapat diambil dari sumber-sumber di luar Pedoman CPOB tetapi hendaklah menunjukkan kesetaraan tingkat pengawasan.
4. Tindakan pengendalian untuk bahan hendaklah tersedia untuk mencegah intervensi yang dapat memengaruhi mutu bahan atau setidaknya mampu memberikan bukti kegiatan tersebut, selama perkembangan proses pembuatan dan rantai pasokan. Hal ini termasuk perpindahan bahan antara lokasi pengumpulan awal, pemurnian sebagian dan akhir, lokasi penyimpanan, tempat transit (hub), penampung, dan perantara. Rincian dari pengaturan tersebut hendaklah dicatat dalam sistem yang tertelusur dan setiap pelanggaran dicatat, diinvestigasi, dan dilakukan tindakan.

5. Audit berkala untuk pemasok bahan baku hendaklah dilakukan untuk memverifikasi pemenuhan terhadap ketentuan pengawasan bahan pada berbagai tahap pembuatan. Masalah hendaklah diinvestigasi hingga tingkat kedalamanyang sesuai, di mana hendaklah tersedia dokumentasi yang lengkap. Hendaklah tersedia sistem untuk memastikan bahwa tindakan korektif dan tindakan preventif yang efektif telah diambil.

B2. PRODUK ALERGEN

Bahan dapat dibuat dengan ekstraksi dari sumber alami atau dibuat dengan teknologi DNA rekombinan.

1. Sumber bahan hendaklah dijelaskan secara rinci untuk memastikan konsistensi pasokan, misal nama umum dan ilmiah, asal, sifat, batas cemaran, metode pengumpulan. Bahan yang bersumber dari hewan hendaklah berasal dari hewan yang sehat. Pengawasan keamanan biologis yang sesuai hendaklah tersedia untuk koloni (misal tungau, hewan) yang digunakan untuk ekstraksi alergen. Alergen hendaklah disimpan dalam kondisi yang ditetapkan untuk meminimalkan kerusakan.
2. Tahap proses produksi meliputi perlakuan awal, ekstraksi, filtrasi, dialisis, tahap konsentrasi atau beku-kering hendaklah dijelaskan secara rinci dan divalidasi.
3. Proses modifikasi untuk pembuatan ekstrak alergen termodifikasi (misal alergoid, konjugat) hendaklah dijelaskan. Produk antara dalam proses pembuatan hendaklah diidentifikasi dan diawasi.
4. Campuran ekstrak alergen hendaklah disiapkan dari ekstrak individu dari sumber bahan tunggal. Tiap ekstrak individu hendaklah ditetapkan sebagai satu bahan aktif.

B.3. PRODUK IMUNOSERA HEWAN

1. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada pengendalian antigen sumber biologis untuk memastikan mutu, konsistensi, dan bebas dari *adventitious agent*. Persiapan bahan yang digunakan untuk imunisasi hewan sumber (misal antigen, *hapten carriers*, adjuvan, penstabil), penyimpanan bahan tersebut yang dilakukan segera sebelum imunisasi hendaklah sesuai dengan prosedur yang terdokumentasi.
2. Imunisasi, pengujian darah dan jadwal panen darah hendaklah sesuai dengan persetujuan uji klinik atau izin edar.
3. Kondisi pembuatan untuk persiapan antibodi sub-fragmen (misal Fab atau F(ab²)) dan modifikasi lebih lanjut hendaklah sesuai dengan parameter yang divalidasi dan disetujui. Bilamana enzim terdiri dari beberapa komponen, konsistensinya hendaklah dipastikan.

B4. VAKSIN

1. Bilamana telur digunakan, status kesehatan seluruh ternak sumber yang digunakan dalam produksi telur (apakah bebas patogen spesifik atau ternak yang sehat) hendaklah dipastikan/dijamin.
2. Keutuhan/integritas wadah yang digunakan untuk menyimpan produk antara dan waktu tunggu hendaklah divalidasi.
3. Tangki yang berisi produk yang telah dinaktivasi hendaklah tidak boleh dibuka atau diambil sampelnya di area yang mengandung agen biologi hidup.
4. Urutan penambahan bahan aktif, adjuvan, dan bahan tambahan selama proses formulasi produk antara atau produk akhir hendaklah sesuai dengan instruksi pembuatan atau catatan bets.
5. Bilamana menggunakan organisme dengan biological safety level tinggi (misal galur vaksin pandemik) untuk pembuatan atau pengujian, hendaklah tersedia pengaturan pengungkungan yang tepat. Persetujuan pengaturan hendaklah diperoleh dari otoritas nasional dan dokumen persetujuan tersedia untuk verifikasi.

B.5. PRODUK REKOMBINAN

1. Kondisi selama proses pertumbuhan sel, ekspresi protein dan pemurnian hendaklah dipertahankan agar berada dalam parameter yang divalidasi untuk memastikan produk yang konsisten dengan rentang impuritas yang didefinisikan yang berada dalam kemampuan proses untuk mengurangi batas yang dapat diterima. Jenis sel yang digunakan dalam produksi mungkin membutuhkan peningkatan tindakan yang harus diambil untuk memastikan bebas dari virus. Untuk produksi yang melibatkan beberapa kali panen, periode penanaman berkelanjutan hendaklah berada dalam batas tertentu.
2. Proses pemurnian untuk menghilangkan protein sel inang yang tidak diinginkan, asam nukleat, karbohidrat, virus dan impuritaslain hendaklah berada dalam batas yang didefinisikan dan divalidasi.

B6. PRODUK ANTIBODI MONOKLONAL

1. Antibodi monoklonal dapat dibuat dari hibridoma *murine*, hibridoma manusia atau dengan teknologi DNA rekombinan. Tindakan pengendalian yang tepat untuk sel sumber berbeda (termasuk sel feeder jika digunakan) dan bahan yang digunakan untuk menyusun hibridoma / sel lestari hendaklah tersedia untuk memastikan keamanan dan mutu produk. Hendaklah diverifikasi bahwa pengawasan tersebut berada dalam batas yang disetujui. Bebas dari virus hendaklah diberikan perhatian khusus. Hendaklah dicatat bahwa data yang berasal dari produk yang dihasilkan oleh platform teknologi pembuatan yang sama dapat diterima untuk menunjukkan kesesuaian.
2. Kriteria yang dipantau pada akhir siklus produksi dan untuk terminasi dini siklus produksi hendaklah diverifikasi bahwa kriteria tersebut berada dalam batas yang disetujui.
3. Kondisi pembuatan untuk persiapan antibodi sub-fragmen (misal Fab, F(ab')₂ scFv) dan tiap modifikasi lebih lanjut (misal pelabelan radio, konjugasi, pertautan kimia) hendaklah sesuai dengan parameter yang divalidasi.

B7. PRODUK HEWAN TRANSGENIK

Konsistensi bahan awal yang berasal dari sumber transgenik cenderung lebih bermasalah dibandingkan sumber bioteknologi non-transgenik. Akibatnya, terdapat peningkatan persyaratan dalam semua hal untuk menunjukkan konsistensi produk setiap bets.

1. Berbagai spesies dapat digunakan untuk menghasilkan produk biologi, yang dapat diekspresikan ke dalam cairan tubuh (seperti susu) untuk pengumpulan dan pemurnian. Hewan hendaklah diidentifikasi secara jelas dan unik dan pengaturan cadangan/*backup* hendaklah tersedia bila terjadi kehilangan penanda primer.
2. Pengaturan kandang dan perawatan hewan hendaklah didefinisikan sedemikian rupa sehingga meminimalkan paparan hewan ke agen patogenik dan zoonosis. Tindakan yang tepat untuk melindungi dari lingkungan eksternal hendaklah ditetapkan. Program pemantauan kesehatan hendaklah ditetapkan dan seluruh hasilnya didokumentasikan, tiap insiden hendaklah diinvestigasi dan dampak terhadap kelanjutan dari hewan dan produk bets sebelumnya hendaklah ditentukan. Hendaklah diperhatikan untuk memastikan bahwa produk terapeutik yang digunakan untuk mengobati hewan tidak mengontaminasi produk.
3. Silsilah mulai dari founder animal hingga hewan untuk produksi hendaklah didokumentasikan. Ketika jalur transgenik berasal dari founder animal genetik tunggal, bahan dari jalur transgenik berbeda hendaklah dipisahkan.
4. Kondisi ketika produk dipanen hendaklah sesuai dengan kondisi izin edar atau persetujuan uji klinik. Jadwal dan kondisi panen ketika hewan dapat dikeluarkan dari produksi hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur dan batas keberterimaan yang disetujui.

B8. PRODUK TANAMAN TRANSGENIK

Konsistensi bahan awal yang berasal dari sumber transgenik cenderung lebih bermasalah dibandingkan sumber bioteknologi non-transgenik. Akibatnya, terdapat peningkatan persyaratan dalam semua hal untuk menunjukkan konsistensi produk setiap bets.

1. Langkah-langkah tambahan yang diberikan dalam Bagian A, dapat diperlukan untuk mencegah kontaminasi terhadap bank transgenik induk dan bank transgenik kerja oleh bahan tanaman asing dan *adventitious agent* yang relevan. Stabilitas gen dalam nomor generasi yang ditetapkan hendaklah dipantau.
2. Tanaman hendaklah diidentifikasi dengan jelas dan unik, adanya fitur utama tanaman, termasuk status kesehatan keseluruhan tanaman hendaklah diverifikasi pada interval tertentu melalui periode kultivasi untuk menjamin konsistensi hasil antar tanaman hasil panen.
3. Pengaturan keamanan untuk perlindungan tanaman hasil panen hendaklah ditetapkan, sedapat mungkin, sehingga meminimalkan paparan kontaminasi oleh agen mikrobiologis dan kontaminasi silang dengan tanaman yang tidak terkait. Hendaklah tersedia tindakan untuk mencegah kontaminasi produk dari bahan-bahan seperti pestisida dan pupuk. Program pemantauan hendaklah ditetapkan dan semua hasil didokumentasikan, insiden apapun hendaklah diinvestigasi dan dampak terhadap keberlangsungan tanaman hasil panen dalam program produksi hendaklah ditentukan.
4. Kondisi di mana tanaman dapat dikeluarkan dari produksi hendaklah ditetapkan. Batas keberterimaan hendaklah ditetapkan untuk bahan (misal protein inang) yang dapat mengganggu proses pemurnian. Hendaklah diverifikasi bahwa hasil berada dalam batasyang disetujui.
5. Kondisi lingkungan (suhu, hujan), yang dapat memengaruhi atribut mutu dan hasil protein rekombinan, mulai dari masa penanaman, sepanjang kultivasi sampai pemanenan, serta penyimpanan sementara bahan yang dipanen, hendaklah didokumentasikan.

B9. PRODUK TERAPI GEN

Terdapat 2 jenis produk Terapi Gen (vektor dan sel hasil rekayasa genetika) dan keduanya masuk dalam lingkup pedoman pada butir ini. Untuk produk Terapi Gen berbasis sel, beberapa aspek dari pedoman butir B10 dapat diterapkan.

1. Karena sel-sel yang digunakan dalam pembuatan produk terapi gen diperoleh dari manusia (autologus atau alogenik), ada risiko potensi kontaminasi oleh *adventitious agents*. Pertimbangan khusus harus diterapkan untuk pemisahan bahan autologus yang diperoleh dari donor yang terinfeksi. Ketangguhan tindakan pengendalian dan pengujian terhadap bahan awal, bahan pengawet (*cryoprotectant*), media kultur, sel dan vektor hendaklah didasarkan pada prinsip-prinsip MRM dan selaras dengan izin edar atau persetujuan uji klinik. Sel lestari yang digunakan untuk produksi vektor virus serta tindakan pengendalian dan pengujiannya hendaklah juga didasarkan pada prinsip-prinsip MRM. Sistem lot bibit virus dan bank sel hendaklah digunakan jika relevan.
2. Faktor-faktor seperti sifat materi genetik, jenis vektor (virus atau nonvirus) dan jenis sel memiliki hubungan dengan rentang impuritas potensial, *adventitious agents* dan kontaminasi silang yang hendaklah diperhitungkan sebagai bagian pengembangan strategi keseluruhan untuk meminimalkan risiko. Strategi ini hendaklah digunakan sebagai dasar untuk desain proses, fasilitas dan peralatan pembuatan dan penyimpanan, prosedur pembersihan dan dekontaminasi, pengemasan, pelabelan dan distribusi.
3. Pembuatan dan pengujian produk obat terapi gen menimbulkan isu spesifik mengenai keamanan dan mutu produk akhir dan keselamatan bagi resipien dan staf. Pendekatan berbasis risiko untuk operator, lingkungan dan keselamatan pasien serta pelaksanaan pengendalian berdasarkan biological hazard class hendaklah diterapkan. Tindakan pengamanan hendaklah diterapkan.
4. Alur personel (termasuk pengawasan mutu dan staf pemeliharaan) dan alur bahan, termasuk untuk penyimpanan dan pengujian (misal bahan awal, sampel produk antara dan produk akhir serta sampel pemantauan lingkungan), hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip-prinsip MRM, jika memungkinkan menggunakan alur searah (unidirectional flows). Hal ini hendaklah memperhitungkan pergerakan antara daerah yang mengandung aneka organisme hasil rekayasa genetik dan daerah yang mengandung organisme non - rekayasa genetik.

5. Metode pembersihan dan dekontaminasi khusus yang diperlukan untuk aneka organisme yang sedang ditangani hendaklah dipertimbangkan dalam mendesain fasilitas dan peralatan. Bila memungkinkan, program pemantauan lingkungan hendaklah dilengkapi dengan metode untuk mendeteksi keberadaan organisme tertentu yang dibiakkan.
6. Jika vektor replikasi terbatas digunakan, hendaklah tersedia tindakan untuk mencegah masuknya virus tipe liar (wild type viruses), yang dapat menyebabkan pembentukan vektor rekombinan yang mampu bereplikasi (replication competent).
7. Hendaklah tersedia rencana darurat untuk menangani terlepasnya organisme hidup yang tidak disengaja. Hal ini hendaklah mencakup metode dan prosedur untuk pembatasan penyebaran, perlindungan operator, pembersihan, dekontaminasi dan penggunaan kembali yang aman. Penilaian dampak pada produk langsung dan lain-lain di daerah yang terkena dampak juga hendaklah dilakukan.
8. Fasilitas pembuatan vektor virus hendaklah dipisahkan dari daerah lain dengan tindakan spesifik. Pengaturan untuk pemisahan hendaklah terbukti efektif. Jika memungkinkan, sistem tertutup hendaklah digunakan, penambahan pengambilan sampel dan transfer hendaklah mencegah pelepasan material virus.
9. Pembuatan bersamaan vektor terapi gen virus yang berbeda di area yang sama tidak dapat diterima. Produksi bersamaan vektor non-viral di area yang sama hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip MRM. Prosedur peralihan antar pekerjaan kampanye hendaklah dibuktikan efektif.
10. Deskripsi produksi vektor dan sel hasil rekayasa genetika hendaklah tersedia secara cukup rinci untuk menjamin ketertelusuran produk dari bahan awal (plasmid, gen yang diinginkan dan sekuens regulator [*regulatory sequences*], bank sel, dan stok vektor virus atau nonvirus) sampai produk jadi.
11. Pengiriman produk yang mengandung dan/atau terdiri dari GMO hendaklah sesuai dengan peraturan yang berlaku.

12. Pertimbangan berikut berlaku untuk transfer gen *ex-vivo* ke sel resipien:
- a) Kegiatan tersebut hendaklah dilakukan di fasilitas tersendiri untuk kegiatan tersebut di mana tersedia pengaturan pembatasan penyebaran (*containment*) yang layak.
 - b) Tindakan (termasuk pertimbangan yang diuraikan dalam paragraf 10 Bagian A) diperlukan untuk meminimalkan potensi kontaminasi silang dan kecampurbauran antara sel dari pasien yang berbeda. Hal ini hendaklah mencakup penggunaan prosedur pembersihan yang telah divalidasi. Penggunaan bersamaan vektor virus yang berbeda hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip MRM. Beberapa vektor virus (misal Retrovirus atau Lentivirus) tidak dapat digunakan dalam proses pembuatan sel hasil rekayasa genetik sampai mereka telah terbukti bebas dari kontaminasi vektor yang mampu bereplikasi (*replication-competent*).
 - c) Persyaratan ketertelusuran harus dijaga. Hendaklah tersedia definisi yang jelas mengenai bets, mulai dari sumber sel sampai wadah produk jadi.
 - d) Produk yang menggunakan cara non-biologis dalam memasukkan gen, sifat fisiko-kimianya hendaklah didokumentasikan dan diuji.

B.10 PRODUK TERAPI BERBASIS SEL MANUSIA DAN REKAYASA JARINGAN MANUSIA

Untuk produk berbasis sel hasil rekayasa genetika yang tidak diklasifikasikan sebagai produk Terapi Gen, beberapa aspek pedoman pada butir B9 dapat digunakan.

1. Jika tersedia, hendaklah menggunakan zat tambahan (seperti produk seluler, biomolekul, bahan biologi, perancah [*scaffolds*], matriks dari sumber resmi (misal produk obat berlisensi atau perangkat medis yang telah melalui prosedur penilaian kesesuaian).
2. Bila perangkat, termasuk perangkat yang dibuat khusus, dimasukkan sebagai bagian dari produk:
 - a) Hendaklah tersedia kesepakatan tertulis antara industri farmasi produk obat dan produsen perangkat medis, yang hendaklah memberikan informasi yang cukup pada perangkat medis untuk menghindari perubahan sifat-sifatnya selama pembuatan PTTT. Hal

ini hendaklah mencakup persyaratan pengendalian perubahan yang diusulkan untuk perangkat medis.

- b) Perjanjian teknis hendaklah juga mensyaratkan adanya pertukaran informasi tentang penyimpangan dalam pembuatan perangkat medis
3. Karena sel somatik diperoleh dari manusia (autologus atau alogenik), terdapat potensi risiko kontaminasi oleh *adventitious agents*. Pertimbangan khusus harus diterapkan untuk pemisahan bahan autologus yang diperoleh dari donor yang terinfeksi atau yang terkait dengan *pooling* sel (*cell pooling*). Ketangguhan tindakan pengendalian dan pengujian untuk sumber bahan ini hendaklah dijamin. Hewan yang jaringan dan selnya diambil hendaklah dipelihara dan diproses sesuai dengan prinsip yang ditetapkan dalam pedoman yang relevan.
4. Perhatian hendaklah diberikan untuk persyaratan spesifik pada tiap tahap kriopreservasi (*cryopreservation*), misal laju perubahan temperatur selama pembekuan atau pencairan. Jenis ruang penyimpanan, proses penempatan dan pengambilan hendaklah meminimalkan risiko kontaminasi silang, mempertahankan mutu produk dan memfasilitasi pengambilan yang akurat. Prosedur terdokumentasi hendaklah tersedia untuk penanganan dan penyimpanan yang aman untuk produk bertanda serologi positif.
5. Uji sterilitas hendaklah dilakukan pada kultur atau bank sel tanpa antibiotik untuk memberikan bukti bahwa tidak terdapat kontaminasi bakteri dan jamur serta mempertimbangkan deteksi organisme yang membutuhkan medium kultur khusus.
6. Jika relevan, program pemantauan stabilitas hendaklah tersedia bersama dengan sampel referensi dan sampel pertinggal dalam jumlah yang cukup untuk memungkinkan pemeriksaan lebih lanjut.

GLOSARIUM

Catatan hanya disertakan untuk istilah yang digunakan dalam Aneks 2 dan memerlukan penjelasan lebih lanjut. Definisi yang sudah ada dalam peraturan hanya merupakan referensi silang.

Adjuvan

Zat kimia atau biologi yang dapat meningkatkan respon imun terhadap antigen

Produk Terapeutik Tingkat Tinggi (PTTT). PTTT merupakan produk terapeutik tingkat tinggi untuk pengobatan manusia: produk untuk terapi gen, produk untuk terapi berbasis sel manusia dan produk rekayasa jaringan.

Adventitious agents. Mikroorganisme yang mengontaminasi sel kultur atau sumber bahan, termasuk bakteri, jamur, mycoplasma/ spiroplasma, mycobacteria, rickettsia, protozoa, parasit, agen transmissible spongiform encephalopathy (TSE) dan virus yang tidak diharapkan terpapar pada proses pembuatan produk biologi. Sumber kontaminasi dapat berasal dari peninggalan sel lestari atau bahan baku yang digunakan dalam media kultur untuk propagasi sel (dalam bank, produksi atau peninggalan), lingkungan, personel, peralatan atau tempat lainnya.

Alergoid. Alergen yang dimodifikasi secara kimia untuk mengurangi reaktivitas IgE.

Antigen. Zat (misal racun, protein asing, bakteri, sel jaringan) yang mampu merangsang respon imun spesifik.

Antibodi. Protein yang diproduksi oleh limfosit B dan berikatan dengan antigen spesifik. Antibodi dapat dibagi menjadi 2 jenis berdasarkan perbedaan kunci dalam metode pembuatannya.

Antibodi monoklonal (MAb). Populasi antibodi homogen yang diperoleh dari klon tunggal limfosit atau dengan teknologi rekombinan, yang berikatan dengan epitop tunggal.

Antibodi Poliklonal. Berasal dari berbagai klon limfosit, diproduksi pada manusia dan hewan melalui respon terhadap epitop pada kebanyakan molekul 'non-self'.

Area. Ruangan spesifik dalam bangunan, yang terkait dengan pembuatan salah satu atau beberapa produk dan memiliki unit pengendali udara.

Bioburden. Tingkat dan jenis (misal keberatan atau tidak) mikroorganisme yang muncul dalam bahan baku, media, bahan biologi, produk intermediet atau produk. Dianggap sebagai kontaminasi ketika tingkat dan/atau jenisnya melebihi spesifikasi.

Produk biologi. Produk biologi adalah produk yang bahan aktifnya berupa bahan biologis. Bahan biologis adalah zat yang dihasilkan oleh atau diekstrak dari sumber biologis dan perlu dikarakterisasi serta penentuan mutu kombinasi pengujian fisiko-kimiabiologi, bersama-sama dengan proses produksi dan pengawasannya.

Biosafety level (BSL). Kondisi pengungkungan yang diperlukan untuk keamanan dalam menangani organisme dari tingkat bahaya yang berbeda mulai dari BSL1 (risiko terendah, tidak menyebabkan penyakit pada manusia) ke BSL4 (risiko tertinggi, menyebabkan penyakit parah, mungkin untuk menyebar dan tidak ada profilaksis yang efektif atau pengobatan yang tersedia).

Pembuatan secara kampanye. Pembuatan serangkaian bets produk yang sama secara berurutan dalam jangka waktu tertentu diikuti dengan ketaatan terhadap tindakan pengendalian yang diterima sebelum beralih ke produk lain. Produk ini tidak berjalan pada waktu yang sama tetapi dapat dijalankan dengan peralatan yang sama.

Bank sel. Sekumpulan wadah yang memadai yang terdiri dari komposisi yang merata dan disimpan dalam kondisi yang ditetapkan. Setiap wadah mewakili aliquot dari pool tunggal sel.

Sistem tertutup. Sistem dimana bahan obat atau produk tidak terpapar lingkungan secara langsung selama pembuatan.

Contained use. Pengerjaan, di mana organisme hasil rekayasa genetika dikultur, disimpan, digunakan, diangkut, dimusnahkan atau dibuang, serta hambatan (fisik / kimia / biologi) digunakan untuk membatasi kontak mereka dengan populasi dan lingkungan.

Pembebasan disengaja. Pembebasan organisme hasil rekayasa genetika dengan sengaja ke lingkungan.

Eksvivo. Prosedur dilakukan pada jaringan atau sel di luar tubuh makhluk hidup, kemudian dikembalikan ke tubuh yang hidup.

Sel Feeder. Sel yang digunakan dalam co-kultur untuk menjaga sel punca pluripoten. Untuk kultur sel punca dari embrio manusia, lapisan feeder bersifat khas termasuk mouse embrio fibroblast (MEFs) atau fibroblast embrio manusia yang telah diberi perlakuan untuk mencegah pembelahan.

Fermentor. Pada sel lestari (mamalia), istilah fermentor dipahami sebagai bioreaktor.

Gen. Urutan DNA yang mengkode satu atau lebih protein.

Transfer gen. Proses untuk mentransfer gen ke dalam sel, melibatkan sistem ekspresi dalam sistem penghantar yang dikenal sebagai Vektor, yang dapat berasal dari virus atau nonvirus. Setelah transfer gen, sel yang telah dimodifikasi secara genetik disebut sebagai sel transduksi.

Organisme hasil rekayasa genetika (Genetically modified organism / GMO). Suatu organisme, dengan pengecualian manusia, di mana bahan genetik telah diubah dengan cara yang tidak terjadi secara alami melalui perkawinan dan/atau rekombinasi alami.

Hapten. Molekul dengan berat molekul rendah yang tidak memiliki sifat antigenik dengan sendirinya kecuali jika dikonjugasi dengan molekul 'pembawa'.

Kepala Pemastian Mutu. Seseorang yang bertanggung jawab untuk menjamin bahwa setiap batch bahan aktif atau produk obat (biologi) telah diproduksi dan diperiksa sesuai dengan peraturan yang berlaku dan sesuai dengan spesifikasi dan / atau persyaratan izin edar.

Hibridoma. Sel lestari yang diabadikan, yang dapat mensekresi antibodi (monoklonal) yang diinginkan dan biasanya berasal dari penggabungan limfosit B dengan sel-sel tumor.

In vivo. Prosedur yang dilakukan di dalam organisme hidup.

Look back. Prosedur terdokumentasi untuk melacak bahan biologis atau produk yang mungkin terpengaruh oleh penggunaan bahan dari hewan atau manusia ketika bahan-bahan tersebut tidak lulus pengujian karena adanya kontaminasi, atau ketika kondisi penggunaan sumber hewan atau manusia menjadi perhatian.

Bank sel induk (BSI). Aliquot dari pool tunggal sel yang umumnya telah disiapkan dari klon sel yang dipilih dalam kondisi yang ditentukan, dibagi ke beberapa wadah dan disimpan di bawah kondisi yang telah ditetapkan. BSI digunakan untuk menurunkan semua bank sel kerja.

Benih virus induk (BVI) - sama seperti BSI tetapi dalam kaitannya dengan virus;

Bank transgenik induk - sama seperti BSI tetapi untuk tanaman transgenik atau hewan

Monosepsis (aksenik). Organisme tunggal dalam kultur yang tidak terkontaminasi dengan organisme lain.

Fasilitas multi-produk. Fasilitas yang memproduksi, baik secara bersamaan atau dalam sistem kampanye, berbagai bahan atau produk biologi yang berbeda dalam rangkaian peralatan baik dikhususkan maupun tidak tersendiri untuk bahan atau produk tertentu.

Plasmid. Plasmid adalah bagian dari DNA yang biasanya terdapat dalam sel bakteri berbentuk sirkular terpisah dari sel kromosom; dapat dimodifikasi dengan teknik biologi molekuler, dimurnikan dari sel bakteri dan digunakan untuk mentransfer DNA ke sel lain.

Lot sel primer – pool sel primer yang diekspansi minimal untuk mencapai jumlah yang cukup untuk sejumlah penggunaan.

Lot benih. Sejumlah sel hidup atau virus yang berasal dari kultur tunggal (meski tidak harus klonal), memiliki komposisi yang merata dan mengandung aliquot di dalam wadah penyimpanan yang memadai dimana seluruh produk akan diturunkan, baik secara langsung atau melalui sistem lot benih.

Perancah - pendukung, alat penghantar atau matriks yang mungkin memberikan struktur untuk atau memfasilitasi migrasi, mengikat atau memindahkan sel dan/atau molekul bioaktif.

Sel somatik. Sel, selain sel reproduksi (garis germinal), yang membentuk tubuh manusia atau hewan. Sel-sel ini dapat berupa sel hidup somatik autologus (dari pasien), alogenis (dari manusia lain), yang telah dimanipulasi atau diubah secara *ex vivo*, untuk diberikan pada manusia untuk memperoleh efek terapeutik, diagnostik atau preventif.

Bebas patogen tertentu (BPT) - bahan hewan (misal ayam, embrio atau kultur sel) yang digunakan untuk produksi atau pengawasan mutu produk biologi turunan kelompok hewan (misal ternak atau kawanan hewan) bebas patogen tertentu (BPT). Ternak atau kawanan hewandiartikan sebagai hewan yang berbagi lingkungan yang sama dan dijaga oleh personel yang tidak kontak dengan kelompok non-BPT.

Transgenik. Organisme yang memiliki gen asing dalam komponen genetiknya untuk ekspresi bahan biologi farmasetis.

Vektor. Agen transmisi, yang mentransmisikan informasi genetik dari satu sel atau organisme ke sel atau organisme lain, misal plasmid, liposom, virus.

Vektor virus. Vektor berasal dari virus dan dimodifikasi dengan teknik biologi molekuler dengan cara mempertahankan beberapa, tetapi tidak semua, gen virus induk; apabila gen yang bertanggung jawab terhadap kapasitas replikasi virus dihilangkan, vektor dibuat menjadi tidak mampu bereplikasi.

Bank sel kerja (BSK). Pool homogen dari mikroorganisme atau sel, yang terdistribusi secara merata ke sejumlah wadah yang berasal dari BSk yang disimpan sedemikian rupa untuk memastikan stabilitas dan untuk digunakan dalam produksi.

Benih virus kerja (BVK) - sama seperti BSK tetapi dalam kaitannya dengan virus, bank transgenik kerja - sama seperti BSK tetapi untuk tanaman transgenik atau hewan.

Zoonosis. Penyakit hewan yang dapat menular ke manusia.

ANEKS 3

PEMBUATAN GAS MEDISINAL

PRINSIP

Aneks ini mengatur pembuatan gas sebagai suatu bahan baku aktif dan gas medisinal di industri.

Pembuatan gas sebagai suatu bahan baku aktif dan pembuatan gas medisinal hendaklah didefinisikan secara jelas dalam dokumen Izin Edar. Biasanya, produksi dan tahapan pemurnian gas dikategorisasikan ke dalam pembuatan bahan zat aktif. Gas yang masuk ke bidang farmasi hendaklah ditangani sejak awal penyimpanan sesuai dengan tujuan penggunaan tersebut di atas.

Pembuatan gas sebagai bahan baku aktif hendaklah memenuhi persyaratan dasar Pedoman CPOB Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik dan Aneks-aneks lain yang relevan dalam Pedoman ini.

Pembuatan gas medisinal hendaklah memenuhi persyaratan dasar Pedoman CPOB dan Aneks-aneks lain yang relevan dalam Pedoman ini.

Dalam kasus tertentu yaitu pada proses sistem kontinu di mana pengadaan tangki penyimpanan sementara tidak dimungkinkan pada pembuatan gas sebagai bahan baku aktif dan pembuatan gas medisinal, keseluruhan proses (dimulai dari bahan awal zat aktif sampai produk jadi) hendaklah dianggap sebagai bagian dari proses pembuatan obat. Hal ini hendaklah dinyatakan secara jelas dalam dokumen Izin Edar.

Aneks ini tidak mencakup pembuatan dan penanganan gas medisinal di rumah sakit kecuali jika hal tersebut dianggap sebagai persiapan atau pembuatan di industri. Namun, beberapa bagian yang relevan dari aneks ini dapat digunakan sebagai basis untuk kegiatan tersebut.

Pembuatan Gas Sebagai Bahan Baku Aktif

Gas sebagai bahan baku aktif dapat dibuat dengan cara sintesis kimia atau diperoleh dari sumber alam yang dilanjutkan dengan tahap pemurnian, bila perlu (misalnya dalam fasilitas pemisahan udara).

1. Proses yang berkaitan dengan dua metode pembuatan gas sebagai bahan baku aktif tersebut hendaklah memenuhi Persyaratan Dasar dari Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik.

Namun

- a) persyaratan mengenai bahan awal untuk bahan baku aktif (Aneks 8) tidak berlaku untuk produksi gas sebagai bahan baku aktif dengan cara pemisahan udara (meskipun demikian, industri hendaklah memastikan bahwa kualitas udara ambien sesuai dengan proses yang telah ditetapkan dan setiap perubahan mutu udara ambien tidak berdampak terhadap mutu gas bahan baku aktif);
 - b) persyaratan mengenai studi stabilitas on-going (Aneks 8), yang digunakan untuk mengonfirmasi kondisi penyimpanan dan tanggal kedaluwarsa/pengujian ulang (Aneks 8), tidak berlaku apabila studi stabilitas awal telah diganti oleh data bibliografi; dan
 - c) persyaratan mengenai sampel pertinggal (Aneks 8) tidak berlaku untuk gas bahan baku aktif, kecuali ditentukan lain.
2. Produksi gas bahan baku aktif dengan sistem proses kontinu (misalnya pemisahan udara) hendaklah dipantau mutunya secara kontinu. Hasil pemantauan hendaklah disimpan sedemikian rupa untuk memungkinkan evaluasi tren.
 3. Selain itu
 - a) transfer dan pengiriman gas bahan baku aktif dalam bentuk ruahan hendaklah memenuhi persyaratan yang sama seperti untuk gas medisinal yang disebutkan di bawah ini (Butir 19 sampai 21 dari Aneks ini);
 - b) pengisian gas bahan baku aktif ke dalam tabung atau ke dalam tangki kriogenis yang mobil hendaklah memenuhi persyaratan yang sama seperti yang disebutkan di bawah ini untuk gas medisinal (butir 22 sampai 37 Aneks ini) serta Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik.

Pembuatan Gas Medisinal

Pembuatan gas medisinal umumnya dilakukan dalam fasilitas tertutup. Oleh karena itu risiko kontaminasi dari lingkungan adalah minimal. Namun, risiko kontaminasi (atau kontaminasi silang dengan gas lain) dapat terjadi, terutama karena penggunaan ulang wadah.

4. Persyaratan yang berlaku untuk tabung juga berlaku untuk bundel tabung (kecuali penyimpanan dan transportasinya tertutup).

PERSONALIA

5. Semua personel yang terlibat dalam pembuatan dan distribusi gas medisinal hendaklah mendapat pelatihan CPOB yang sesuai dengan jenis produk ini. Mereka hendaklah menyadari aspek penting yang kritis dan berpotensi bahaya bagi pasien yang menggunakan produk gas ini.
6. Personel subkontraktor yang kemungkinan dapat memengaruhi mutu gas medisinal (seperti personel yang melakukan perawatan tabung atau katup) hendaklah diberikan pelatihan yang tepat.

BANGUNAN-FASILITAS DAN PERALATAN

Bangunan-Fasilitas

7. Tabung dan tangki kriogenis mobil hendaklah diperiksa, disiapkan, diisi, dan disimpan di area terpisah dari gas nonmedisinal dan tidak boleh terjadi pertukaran tabung/ tangki kriogenis mobil di area yang sama. Namun, pemeriksaan, persiapan, pengisian dan penyimpanan gas lain di area yang sama diperbolehkan, asalkan memenuhi spesifikasi gas medisinal dan pembuatannya dilakukan sesuai dengan CPOB.
8. Pada bangunan-fasilitas hendaklah disediakan ruangan yang memadai untuk proses pembuatan, pengujian dan penyimpanan demi pencegahan risiko kecampurbauran. Bangunan-fasilitas hendaklah didesain untuk memungkinkan:
 - Area yang ditandai untuk gas yang berbeda; dan

- penandaan yang jelas serta pemisahan tabung /tangki kriogenis mobil dari berbagai tahap proses (misalnya: “menunggu pengecekan”, “menunggu pengisian”, “karantina”, “diluluskan”, “ditolak”, “siap kirim ”).

Metode yang dipakai untuk mencapai pemisahan dari berbagai tingkat tergantung dari sifat, luas dan kompleksitas kegiatan secara keseluruhan. Area lantai yang ditandai, pemisah, pembatas, penandaan, label atau cara lain yang sesuai dapat digunakan.

9. Tabung/tangki kriogenik milik sendiri yang kosong setelah pasca-penyortiran dan pasca-pemeliharaan dan tangki kriogenik milik sendiri yang berisi hendaklah disimpan di bawah penutup, terlindung dari kondisi cuaca yang buruk. Tabung/tangki kriogenik mobil yang terisi hendaklah disimpan sedemikian rupa untuk memastikan akan dikirim dalam kondisi bersih, cocok dengan lingkungan tempat mereka akan digunakan.
10. Hendaklah tersedia kondisi penyimpanan khusus sebagaimana dipersyaratkan Izin Edar (misal untuk campuran gas yang dapat mengalami pemisahan fasa keadaan cuaca beku).

Peralatan

Seluruh peralatan untuk pembuatan dan pengujian hendaklah dikualifikasi dan dikalibrasi secara reguler.

11. Peralatan hendaklah didesain untuk memastikan gas yang tepat diisi ke dalam wadah yang benar. Tidak boleh ada sambungan bersilang antara pipa yang mengalirkan gas berlainan. Apabila sambungan bersilang diperlukan (misal alat pengisi campuran), hendaklah terlebih dahulu dikualifikasi guna memastikan bahwa tidak ada risiko kontaminasi silang gas berbeda. Selain itu, manifold hendaklah dilengkapi dengan sambungan khusus. Sambungan ini hendaklah mengikuti standar internasional atau nasional. Penggunaan sambungan yang berbeda standar di tempat pengisian yang sama hendaklah dikendalikan, termasuk penggunaan adaptor yang diperlukan pada keadaan tertentu untuk melewati sistem sambungan pengisian spesifik.

12. Tangki dan truk tangki hendaklah digunakan hanya untuk satu macam gas saja yang mutunya telah ditetapkan. Meskipun demikian gas medisinal dapat disimpan atau diangkut dalam tangki/truk tangki yang sama yang digunakan sebagai wadah sementara, seperti diberlakukan terhadap gas nonmedisinal, dengan syarat bahwa mutunya sama dengan mutu gas medisinal dan standar CPOB dipertahankan. Pada kasus seperti ini manajemen risiko mutu hendaklah diselenggarakan dan didokumentasikan.
13. Sistem pemasok gas yang umum bagi *manifold* gas medisinal dan nonmedisinal dapat diterima hanya bila ada metode yang tervalidasi untuk mencegah arus balik dari aliran gas nonmedisinal ke aliran gas medisinal .
14. *Manifold* pengisian hendaklah didedikasikan untuk satu gas medisinal tunggal atau satu campuran tertentu gas medisinal. Dalam kasus pengecualian, pengisian gas yang akan digunakan untuk tujuan pengobatan lain dengan manifold yang didedikasikan untuk gas medisinal dapat diterima apabila dijustifikasi dan dilakukan di bawah pengendalian. Pada kasus ini, mutu gas nonmedisinal hendaklah minimal sama dengan mutu gas medisinal dan standar CPOB hendaklah dipertahankan. Proses pengisian hendaklah dilaksanakan secara kampanye.
15. Kegiatan perbaikan dan pemeliharaan (termasuk pembersihan dan pembilasan) peralatan tidak boleh berakibat buruk pada mutu gas medisinal. Terutama prosedur hendaklah menjelaskan tindakan yang harus dilakukan pascaperbaikan dan pascaperawatan setelah kegiatan perbaikan perawatan yang mengakibatkan pelanggaran terhadap keutuhan sistem.

Secara khusus hendaklah dibuktikan bahwa peralatan bebas dari kontaminasi yang dapat memengaruhi mutu produk jadi sebelum pelulusan produk digunakan. Catatan hendaklah disimpan.
16. Hendaklah tersedia prosedur yang menjelaskan tindakan yang harus diambil apabila truk tangki kembali ke pelayanan gas medisinal (setelah mengangkut gas nonmedisinal dalam kondisi yang disebutkan pada butir 12, atau setelah kegiatan perawatan). Hal ini hendaklah mencakup pengujian analitis .

DOKUMENTASI

17. Data yang dicatat untuk tiap bets tabung / tangki kriogenik mobil hendaklah menjamin bahwa seluruh tabung yang diisi dapat ditelusuri terhadap seluruh aspek signifikan dari kegiatan pengisian yang relevan. Bila perlu, hal berikut hendaklah dicatat:
- a) nama produk;
 - b) nomor bets;
 - c) tanggal dan waktu kegiatan pengisian;
 - d) identifikasi personel operator yang melakukan tiap langkah (misalnya kesiapan jalur, penerimaan, persiapan sebelum pengisian, pengisian, dll.);
 - e) nomor bets gas yang diisi sebagaimana dimaksud pada butir 22, termasuk status;
 - f) peralatan yang digunakan (misal manifold pengisian);
 - g) jumlah tabung / tangki kriogenik mobil sebelum pengisian, termasuk referensi identifikasi setiap tabung dan kapasitas air;
 - h) kegiatan sebelum dilakukan pengisian (lihat butir 30);
 - i) parameter kunci yang diperlukan untuk memastikan pengisian dilakukan dengan benar dan sesuai kondisi standar;
 - j) hasil dari pemeriksaan yang sesuai untuk menjamin bahwa wadah telah diisi;
 - k) sampel label bets;
 - l) spesifikasi produk jadi dan hasil pengujian mutu (termasuk referensi status kalibrasi alat uji);
 - m) jumlah tabung / tangki kriogenik mobil yang ditolak, dengan referensi identifikasi dan alasan penolakan setiap tabung/tangki;
 - n) catatan rinci dari setiap masalah atau tiap kejadian yang tidak biasa dan otorisasi ditandatangani untuk tiap penyimpangan dari instruksi pengisian; dan
 - o) pernyataan pelulusan dari Kepala Pemastian Mutu, tanggal, dan tanda tangan.

18. Catatan hendaklah disimpan untuk setiap betas gas yang dikirim ke tangki rumah sakit. Catatan ini hendaklah, bila perlu, mencakup hal berikut (hal yang dicatat dapat bervariasi, tergantung pada peraturan Badan POM):
- a) nama produk;
 - b) nomor betas;
 - c) referensi identifikasi untuk tangki (truk tangki) yang telah diisi dan diluluskan;
 - d) tanggal dan waktu kegiatan pengisian;
 - e) identifikasi personel yang melakukan pengisian tangki (truk tangki);
 - f) referensi tangki pemasok dan, bila perlu, sumber gas;
 - g) rincian yang relevan mengenai operasi pengisian;
 - h) spesifikasi produk jadi dan hasil pengujian mutu (termasuk referensi status kalibrasi alat uji);
 - i) catatan rinci dari setiap masalah atau tiap kejadian yang tidak biasa dan otorisasi ditandatangani untuk tiap penyimpangan dari instruksi pengisian; dan
 - j) pernyataan pelulusan dari Kepala Pemastian Mutu, tanggal, dan tanda tangan.

PRODUKSI

Transfer dan pengiriman gas kriogenik dan gas cair

19. Transfer gas kriogenik atau gas cair dari tangki penyimpanan primer, termasuk pengendalian sebelum transfer, hendaklah sesuai dengan prosedur yang tervalidasi yang dirancang untuk menghindari kontaminasi. Jalur transfer hendaklah dilengkapi dengan katup satu arah atau alternatif lain yang sesuai. Sambungan yang fleksibel, dan selang kopling dan konektor hendaklah dibilas dengan gas yang sesuai sebelum digunakan.
20. Selang transfer yang digunakan untuk mengisi tangki dan truk tangki hendaklah dilengkapi dengan sambungan khusus untuk tiap jenis produk. Penggunaan adaptor yang memungkinkan untuk disambung dengan tangki dan truk tangki tidak dikhususkan untuk gas yang sama hendaklah dikendalikan dengan tepat.

21. Pengiriman gas dapat ditambahkan ke dalam tangki yang berisi gas yang sama dengan mutu yang sama dengan ketentuan bahwa sampel diuji untuk memastikan bahwa mutu gas yang dikirimkan dapat diterima. Sampel ini dapat diambil dari gas yang akan dikirim atau dari tangki penerima setelah pengiriman.

Catatan: Lihat pengaturan khusus pada butir 42 untuk pengisian ke dalam tangki yang disimpan oleh pelanggan di tempat pelanggan.

Pengisian dan pelabelan tabung dan tangki kriogenik mobil

22. Sebelum pengisian ke dalam tabung dan tangki kriogenik mobil, suatu betas gas hendaklah ditentukan, dikendalikan sesuai spesifikasi dan disetujui untuk diisikan.
23. Dalam kasus proses kontinu seperti yang disebutkan dalam 'Prinsip', hendaklah dilakukan pengawasan selama-proses yang sesuai untuk memastikan bahwa gas memenuhi spesifikasi.
24. Tabung, tangki kriogenis mobil, dan katup hendaklah sesuai dengan spesifikasi teknis dan persyaratan Izin Edar yang relevan. Tabung, tangki kriogenis mobil, dan katup tersebut hendaklah didedikasikan untuk satu gas medisinal atau campuran gas medisinal. Tabung hendaklah diberi kode warna sesuai dengan standar yang relevan. Tabung tersebut hendaklah dilengkapi dengan katup penahan tekanan minimum dengan mekanisme satu arah untuk mendapatkan perlindungan yang memadai terhadap kontaminasi.
25. Tabung, tangki kriogenis mobil dan katup hendaklah diperiksa sebelum digunakan pertama kali dalam proses produksi dan hendaklah dirawat dengan benar. Bila perangkat medis telah menjalani prosedur penilaian kesesuaian, perawatan hendaklah mengikuti petunjuk pembuat perangkat medis.
26. Pemeriksaan dan perawatan tidak boleh memengaruhi mutu dan keamanan produk gas medisinal. Air yang digunakan untuk pengujian tekanan hidrostatik yang dilakukan pada tabung hendaklah setidaknya memenuhi persyaratan mutu air minum.

27. Sebagai bagian dari pemeriksaan dan perawatan, terhadap tabung hendaklah dilakukan pemeriksaan visual secara internal sebelum katup ditautkan, untuk memastikan tabung tidak terkontaminasi air atau kontaminan lain. Hal tersebut hendaklah dilakukan jika:

- tabung masih baru dan baru pertama kali digunakan dalam pelayanan gas medisinal;
- setelah menjalani uji tekanan hidrostatik atau yang setara di mana katup dilepaskan;
- setiap penggantian katup.

Setelah ditautkan, hendaklah katup dijaga agar selalu tertutup untuk mencegah kontaminan masuk ke dalam tabung. Jika ada keraguan terhadap kondisi internal tabung, hendaklah katup dilepas dan bagian dalam tabung diperiksa untuk memastikan tidak terkontaminasi.

28. Kegiatan perawatan dan perbaikan tabung, tangki kriogenis mobil, dan katup adalah tanggung jawab pembuat produk medisinal. Jika kegiatan ini disubkontrakkan, hendaklah hanya dilakukan oleh subkontraktor yang disetujui, dan kontrak hendaklah dibuat yang mencakup kesepakatan teknis. Subkontraktor hendaklah diaudit untuk memastikan bahwa standar yang berlaku dijaga pemenuhannya.

29. Hendaklah tersedia sistem untuk memastikan ketertelusuran tabung, tangki kriogenis mobil dan katupnya .

30. Sebelum pengisian hendaklah dilakukan pemeriksaan yang mencakup:

- a) untuk tabung baru, pemeriksaan dilakukan sesuai prosedur yang ditetapkan, untuk memastikan masih ada tekanan positif sisa di setiap tabung;
 - apabila tabung dilengkapi dengan katup penahan tekanan minimum, jika tidak ada tanda yang menunjukkan ada tekanan positif sisa, kelaikan fungsi katup hendaklah diperiksa dan jika katup menunjukkan tidak berfungsi dengan baik, hendaklah tabung disingkirkan untuk diperbaiki;
 - apabila tabung tidak dilengkapi dengan katup penahan tekanan minimum, jika tidak ada tekanan positif sisa minimum, tabung hendaklah dipisahkan untuk diambil tindakan tambahan demi memastikan bahwa tabung tidak terkontaminasi air atau kontaminan

lain; tindakan tambahan tersebut dapat berupa inspeksi visual secara internal yang dilanjutkan dengan pembersihan sesuai metode yang tervalidasi ;

- b) pemastian bahwa semua label bets sebelumnya telah dilepas;
- c) bahwa label produk yang rusak telah dilepas dan diganti;
- d) visual bagian luar tiap tabung, tangki kriogenis mobil, dan katup terhadap penyok, noda bakar bekas las, debris, kerusakan lain, dan kontaminan oli atau pelumas; pembersihan hendaklah dilakukan jika perlu;
- e) sambungan katup tiap tabung atau tangki kriogenis untuk memastikan bahwa sambungan katup keluar ini adalah tipe yang tepat digunakan untuk gas medisinal yang akan diisikan;
- f) tanggal pengujian katup berikut (jika katup perlu diuji secara berkala);
- g) tabung atau tangki kriogenis untuk memastikan bahwa setiap pengujian yang dipersyaratkan oleh peraturan nasional atau internasional (misal uji tekanan hidrostatik atau yang setara untuk tabung) telah dilakukan dan masih berlaku; dan
- h) untuk memastikan bahwa setiap wadah diberi kode warna seperti yang ditentukan dalam dokumen Izin Edar (pengodefikasi warna standar nasional/internasional yang relevan).

31. Suatu bets hendaklah ditetapkan untuk kegiatan pengisian.

32. Tabung yang dikembalikan untuk diisi ulang hendaklah disiapkan dengan hati-hati untuk memperkecil risiko kontaminasi sesuai dengan prosedur yang diuraikan dalam dokumen Izin Edar. Prosedur tersebut yang mencakup pengeluaran sisa gas dari dalam tabung dan/atau penyemburan (*purge*) hendaklah divalidasi.

Catatan: Batas maksimum teoritis impuritas 500 ppm v/v untuk gas bertekanan hendaklah dipenuhi untuk tekanan pengisian sebesar 200 bar pada suhu 15°C (dan ekuivalen untuk tekanan pengisian yang lain).

33. Tangki kriogenis mobil yang telah dikembalikan untuk diisi ulang hendaklah disiapkan dengan hati-hati untuk meminimalkan risiko kontaminasi, sesuai dengan prosedur yang ditetapkan dalam dokumen

Izin Edar. Terutama, tangki mobil tanpa tekanan positif sisa hendaklah disiapkan dengan menggunakan metode yang telah divalidasi.

34. Hendaklah dilakukan pemeriksaan yang sesuai untuk memastikan bahwa setiap tabung kriogenis/kriogenis mobil telah diisi dengan benar.
35. Setiap tabung yang terisi hendaklah diuji kebocoran menggunakan metode yang sesuai, sebelum memasang segel pengaman (*tamper-evident seals*) (lihat Butir 36). Metode pengujian tidak boleh menimbulkan kontaminan terhadap katup pengeluaran dan jika perlu, uji ini hendaklah dilakukan setiap kali setelah tiap pengambilan sampel untuk pemeriksaan mutu.
36. Setelah pengisian, katup tabung hendaklah diberi penutup untuk melindungi katup pengeluaran dari kontaminan. Tabung dan tangki kriogenis mobil hendaklah dilengkapi dengan segel pengaman (*tamper-evident seals*).
37. Setiap tabung atau tangki kriogenis mobil hendaklah diberi label. Nomor bets dan tanggal kedaluwarsa dapat dicantumkan pada label terpisah.
38. Dalam kasus gas medisinal yang diproduksi dengan mencampur dua atau lebih gas berbeda (dicampur secara *in-line* sebelum pengisian atau langsung ke tabung), proses pencampuran hendaklah divalidasi untuk memastikan bahwa gas dicampur dengan benar pada setiap tabung dan campuran adalah homogen .

PENGAWASAN MUTU

39. Setiap bets gas medisinal (tabung, tangki kriogenis mobil, tangki rumah sakit) hendaklah diuji sesuai dengan persyaratan Izin Edar dan disertifikasi.
40. Kecuali ada ketentuan yang berbeda dari dokumen Izin Edar, pola pengambilan dan analisis sampel yang akan dilakukan hendaklah sesuai, untuk tabung dengan ketentuan berikut:
 - a) Untuk satu jenis gas medisinal akan diisikan melalui manifold tabung-ganda, setidaknya satu tabung produk dari satu siklus

- pengisian manifold hendaklah diuji terhadap identitas dan kadar tiap kali penggantian tabung dari manifold.
- b) Dalam hal satu jenis gas medisinal diisi ke dalam tabung serentak dalam satu waktu, paling sedikit satu tabung, dari setiap siklus pengisian berkesinambungan, hendaklah diuji terhadap identitas dan kadarnya. Contoh siklus pengisian berkesinambungan adalah satu giliran (shift) produksi dengan petugas, peralatan dan satu betas gas ruahan.
 - c) Dalam hal gas medisinal diproduksi dengan mencampurkan dua atau lebih jenis gas yang berbeda ke dalam tabung dengan menggunakan manifold yang sama, gas dari setiap tabung hendaklah diuji kadar dan identitasnya dari tiap komponen gas. Jika ada eksipien, pengujian identitas dapat dilakukan pada satu tabung setiap siklus pengisian manifold (atau setiap siklus pengisian berkesinambungan jika tabung diisi serentak). Pengujian dapat dilakukan terhadap jumlah tabung yang lebih sedikit apabila menggunakan sistem pengisian otomatis yang tervalidasi.
 - d) Campuran gas hendaklah mengikuti prinsip yang diberlakukan terhadap gas tunggal apabila dilakukan pengujian berjajar-berkesinambungan (continuous in-line testing) terhadap campuran gas yang akan diisikan.

Campuran gas hendaklah mengikuti prinsip yang sama seperti gas medisinal yang dibuat dengan cara mencampurkan gas di dalam tabung jika tidak dilakukan pengujian *in-line* secara kontinu terhadap campuran yang akan diisikan.

Pengujian kadar air hendaklah dilakukan kecuali jika dapat dijustifikasi.

Prosedur pengambilan sampel dan pengujian lain yang memberikan tingkat pemastian mutu yang setara dapat dijustifikasi .

- 41. Kecuali ada ketentuan yang berbeda yang dipersyaratkan pada Izin Edar, pengujian akhir isi tangki kriogenis mobil hendaklah mencakup pengujian kadar dan identitas dari setiap tangki. Pengujian setiap betas hendaklah dilakukan jika telah dibuktikan bahwa atribut kritis dari gas sisa di setiap tangki sebelum pengisian kembali tetap terjaga.
- 42. Tangki kriogenis yang disimpan oleh pelanggan (tangki rumah sakit atau tangki kriogenis rumah) akan diisi kembali di tempat dengan

menggunakan tangki terdedikasi, tidak perlu diambil sampelnya setelah pengisian, dengan syarat sertifikat analisis isi truk tangki disertakan pada saat pengiriman. Namun, hendaklah dibuktikan bahwa spesifikasi gas di dalam tangki terjaga selama pengisian kembali berikut.

43. Sampel pembanding dan pertinggal tidak diperlukan kecuali jika ditentukan lain .
44. Studi stabilitas pascapemasaran tidak diperlukan dalam kasus studi stabilitas awal telah diganti dengan data bibliografi.

PENGIRIMAN GAS KEMASAN

45. Tabung gas dan tangki kriogenis rumah yang telah diisi hendaklah dilindungi sedemikian rupa selama transportasi sehingga produk dikirimkan dalam keadaan bersih sesuai dengan lingkungan tempat produk tersebut akan digunakan.

GLOSARIUM

Gas bahan baku aktif

Setiap gas yang dimaksudkan sebagai zat aktif untuk produk obat.

Pemisahan udara

Pemisahan udara atmosfer menjadi gas penyusunnya menggunakan distilasi fraksional pada suhu kriogenis.

Gas bertekanan

Gas yang bila diisikan dengan tekanan akan seluruhnya berbentuk gas pada suhu di atas - 50 °C.

Wadah

Wadah adalah tangki kriogenis, (tangki, tanker atau jenis tangki kriogenis mobil lain), tabung, bundel tabung atau kemasan lain yang berkontak langsung dengan gas.

Gas kriogenis

Gas yang menjadi cair pada tekanan 1,013 bar pada suhu di bawah $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabung

Wadah yang biasanya berbentuk silinder cocok untuk gas bertekanan, gas cair atau gas terlarut, dilengkapi dengan alat untuk mengatur gas keluar secara spontan pada tekanan atmosfer dan suhu kamar.

Bundel tabung

Suatu gabungan tabung, yang diikat bersamaan dan saling terkait oleh satu manifold, dan digunakan sebagai satu unit kesatuan.

Evakuasi

Menghilangkan sisa gas yang terdapat dalam wadah / sistem dengan cara menurunkan tekanan udara dalam menjadi kurang dari 1,013 bar dengan menggunakan sistem vakum.

Gas

Subtansi yang berbentuk gas secara sempurna pada tekanan 1,013 bar dan suhu $+ 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ atau memiliki tekanan uap melebihi 3 bar pada suhu $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tangki kriogenis rumah

Tangki kriogenis mobil yang dirancang untuk menampung gas oksigen cair dan mengeluarkan gas oksigen di rumah pasien.

Uji tekanan hidrostatik

Uji dilakukan sesuai peraturan nasional atau internasional untuk memastikan tekanan wadah gas mampu menahan tekanan hingga tekanan wadah yang didesain.

Gas cair

Gas, dikemas untuk pengiriman, sebagian berbentuk cair (atau padat) pada suhu di atas $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Manifold

Peralatan atau perangkat yang dirancang untuk memungkinkan pengosongan dan pengisian satu atau lebih wadah gas pada waktu yang bersamaan.

Impuritas residual teoritis maksimum

Impuritas gas yang berasal dari aliran balik yang tersisa setelah penanganan awal tabung sebelum pengisian. Perhitungan impuritas residual teoritis maksimum hanya relevan untuk gas bertekanan dan dianggap bahwa gas tersebut berperan sebagai gas murni.

Gas medisinal

Semua gas atau campuran gas yang diklasifikasikan sebagai produk medisinal.

Katup penahan tekanan minimum

Katup tabung, yang mempertahankan tekanan positif di atas tekanan atmosfer di dalam tabung gas setelah digunakan, untuk mencegah kontaminasi bagian dalam tabung.

Tangki kriogenis mobil

Wadah bergerak yang diisolasi terhadap panas yang dirancang untuk menjaga isinya dalam keadaan cair. Dalam Aneks, istilah ini tidak mencakup tangker.

Katup satu-arah

Katup yang menjaga aliran hanya satu arah.

Penyemburan (dengan gas)

Menghilangkan gas sisa dari wadah / sistem dengan cara memberikan tekanan terlebih dulu kemudian mengeluarkan gas yang digunakan untuk penyemburan sampai 1,013 bar melalui ventilator.

Tangki

Wadah statis yang diisolasi terhadap panas yang dirancang untuk penyimpanan gas cair atau gas kriogenis. Tangki ini juga disebut "tangki kriogenis tetap".

Truk Tangki

Dalam konteks Aneks ini, wadah yang diisolasi terhadap panas yang dipasang pada kendaraan untuk pengiriman gas cair atau gas kriogenis.

Katup

Perangkat untuk membuka dan menutup.

Ventilasi

Membuang sisa gas dari wadah/sistem ke udara luar (atmosfir) sehingga tekanan turun sampai 1,013 bar, dengan cara membuka Ventilator.

ANEKS 4

PEMBUATAN INHALASI DOSIS TERUKUR BERTEKANAN

PRINSIP

Pembuatan aerosol memerlukan pertimbangan khusus karena sifat alami dari bentuk sediaan ini. Pembuatan hendaklah dilakukan dalam kondisi yang dapat menekan sekecil mungkin kontaminasi mikroba dan partikulat di dalam kondisi ruangan terkendali (misalnya suhu dan kelembaban rendah).

Ada dua jenis metode pembuatan dan pengisian yang umum dilakukan pada saat ini yaitu:

- a) Proses pengisian-ganda (pengisian dengan tekanan). Untuk produksi bentuk ini, bahan berkhasiat disuspensikan dalam propelan bertitik didih tinggi, kemudian diisikan ke dalam wadah, ditutup dengan katup, kemudian melalui katup diisikan propelan lain yang bertitik didih rendah. Suspensi bahan berkhasiat dalam propelan dijaga pada suhu rendah untuk mengurangi kehilangan akibat penguapan, dan
- b) Proses pengisian-tunggal (pengisian dingin). Bahan berkhasiat disuspensikan dalam suatu campuran propelan, kemudian dijaga pada tekanan tinggi atau pada suhu rendah atau kedua-duanya. Suspensi ini kemudian diisikan langsung ke dalam wadah dengan satu kali pengisian.

BANGUNAN, FASILITAS DAN PERALATAN

1. Pembuatan dan pengisian hendaklah sedapat mungkin dilakukan dengan sistem tertutup.
2. Jika produk atau komponen yang bersih terpapar udara, maka udara yang masuk ke dalam ruangan hendaklah disaring serta memenuhi persyaratan kelas kebersihan D dan jalan masuk ke ruangan hendaklah melalui ruang penyangga.
3. Suhu dan kelembaban ruang pembuatan dan pengisian hendaklah dikendalikan sedemikian rupa untuk mencegah kondensasi dan penguapan propelan.

4. Jika berat jenis propelan yang digunakan lebih besar dari udara, hendaklah disediakan penghisap udara di dekat lantai.
5. Hendaklah berhati-hati jika menggunakan propelan yang mudah terbakar. Untuk mencegah ledakan api, hendaklah tersedia ruangan dan peralatan yang tahan ledakan.

PRODUKSI DAN PENGAWASAN MUTU

6. Katup aerosol terukur merupakan suatu konstruksi yang lebih kompleks dibandingkan dengan kebanyakan komponen farmasi lain. Spesifikasi, pengambilan sampel dan pengujian hendaklah disesuaikan dengan keadaan ini. Oleh karena itu sangatlah penting dilakukan audit sistem pemastian mutu terhadap produsen katup.
7. Katup aerosol berperan penting untuk mendapatkan bentuk aerosol dan dosis yang tepat oleh karena itu hendaklah divalidasi.
8. Wadah dan katup hendaklah dibersihkan untuk memastikan tidak ada sisa kontaminan seperti bahan pembantu operasional (misal: pelumas) atau cemaran mikroba.
9. Wadah dan katup yang telah dibersihkan hendaklah selalu disimpan di dalam wadah yang bersih dan tertutup dan selalu dicegah terhadap kontaminasi selama penanganan selanjutnya. Wadah hendaklah disediakan di jalur pengisian dalam keadaan bersih atau dibersihkan di tempat (*on-line*) segera sebelum dilakukan proses pengisian.
10. Seluruh propelan (bentuk cair atau gas) hendaklah disaring untuk menghilangkan partikel yang lebih besar dari 0,2 mikron.
11. Hendaklah dijaga agar suspensi selalu homogen sejak dari awal hingga selesai proses pengisian.
12. Untuk mencegah kebasahan masuk ke dalam produk, ujung saluran pengisian hendaklah selalu dibilas (*purged*) dengan gas nitrogen kering atau udara kering atau tindakan lain.

13. Tangki dan alat lain hendaklah dibersihkan sesuai prosedur pembersihan yang telah divalidasi untuk memastikan bebas dari kontaminan.
14. Hanya tangki serta alat yang bersih dan kering saja yang boleh digunakan.
15. Jika dilakukan proses pengisian ganda, perlu dipastikan bahwa kedua pengisian menghasilkan berat yang benar untuk memperoleh komposisi yang benar. Untuk tujuan ini pemeriksaan berat 100 % pada tiap tahap sangat dianjurkan.
16. Tiap wadah terisi hendaklah diperiksa terhadap kebocoran.
17. Uji kebocoran hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah cemaran mikroba atau sisa kelembaban.
18. Uji fungsi katup hendaklah dilakukan terhadap tiap wadah terisi setelah disimpan dalam waktu tertentu.

ANEKS 5**PEMBUATAN PRODUK DARI DARAH ATAU PLASMA MANUSIA****PRINSIP**

Untuk obat produk biologi yang diperoleh dari darah atau plasma manusia (produk darah), bahan awal mencakup bahan sumber yaitu sel atau cairan termasuk darah atau plasma. Produk darah memiliki sifat khusus tertentu yang disebabkan oleh sifat biologis dari bahan sumber. Misal, agens penular penyakit, terutama virus, dapat mengontaminasi bahan sumber. Oleh sebab itu keamanan produk darah tergantung pada pengendalian bahan sumber dan asal-usulnya serta pada prosedur pembuatan lanjutan, termasuk penghilangan dan inaktivasi virus.

Bab-bab umum Pedoman CPOB berlaku juga bagi produk darah, kecuali dinyatakan lain. Beberapa Aneks dapat juga berlaku, misalnya Pembuatan Produk Steril, Penggunaan Radiasi Pengion dalam Pembuatan Obat, Pembuatan Bahan dan Produk Biologi untuk Penggunaan Manusia dan Sistem Komputerisasi.

Karena mutu produk jadi dipengaruhi seluruh langkah pembuatannya, termasuk pengambilan (*collection*) darah dan plasma, maka semua kegiatan hendaklah dilaksanakan menurut sistem Pemastian Mutu yang tepat dan CPOB terkini.

Tindakan yang diperlukan hendaklah diambil untuk menghindarkan penularan penyakit infeksi dan persyaratan farmakope (monografi) yang relevan mengenai plasma untuk fraksinasi dan produk jadi yang diperoleh dari darah atau plasma manusia hendaklah diberlakukan. Tindakan ini hendaklah juga meliputi pedoman lain dan pedoman *World Health Organization (WHO)* yang relevan.

Persyaratan Aneks ini berlaku bagi produk jadi yang berasal dari darah dan plasma manusia. Persyaratan ini tidak mencakup komponen darah yang digunakan dalam pengobatan dengan transfusi. Namun, banyak dari persyaratan ini juga berlaku bagi komponen darah dan lembaga pemerintah yang berwenang dapat menuntut pemenuhan terhadap persyaratan yang dicakup dalam Aneks ini.

MANAJEMEN MUTU

1. Pemastian Mutu hendaklah meliputi semua tahap untuk mencapai produk jadi, yaitu mulai pengambilan [termasuk seleksi donor, kantong darah, larutan antikoagulan dan perangkat tes (*test kit*)] hingga penyimpanan, transpor, pengolahan, pengawasan mutu dan pengiriman produk jadi, semua menurut teks yang tercantum dalam Prinsip pada awal Aneks ini.
2. Seluruh persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi.

PERSONALIA DAN PELATIHAN

3. Pembentukan dan pemeliharaan sistem pemastian mutu yang memuaskan dan pembuatan produk yang benar tergantung pada kehandalan personel. Oleh sebab itu hendaklah hanya personel kompeten yang melaksanakan semua tugas sesuai prosedur yang terdokumentasi.
4. Bidang tanggung jawab dan garis kewenangan personel kunci hendaklah tergambar pada bagan organisasi.
5. Nama dan uraian tugas personel kunci hendaklah didokumentasi.
6. Personel hendaklah menunjukkan kompetensinya dalam melaksanakan tugas yang diberikan kepadanya.
7. Personel kunci hendaklah mempunyai kewenangan yang memadai untuk melaksanakan tanggung jawab. Hendaklah personel yang sesuai mewakili personel kunci pada ketidakhadirannya untuk melaksanakan tugas dan fungsinya.
8. Tidak boleh ada tanggung jawab yang tidak jelas atau tumpang tindih yang menimbulkan konflik dalam pelaksanaan CPOB. Tanggung jawab yang diserahkan pada tiap personel tidak boleh mengurangi efektivitas pelaksanaan dari tugas yang diberikan.

9. Personel kunci yang bertanggung jawab dalam mengelola dan mengawasi produksi, pemastian mutu dan pengawasan mutu, hendaklah memiliki kompetensi yang diperlukan untuk menjamin bahwa produk darah yang dihasilkan memenuhi standar dan spesifikasi yang dipersyaratkan secara konsisten.
10. Pelatihan dan program pengembangan personel hendaklah dikembangkan sesuai kebutuhan yang diidentifikasi. Program ini hendaklah didokumentasi dan meliputi pelatihan berlanjut dan pelatihan penyegaran.
11. Hendaklah tersedia mekanisme formal untuk menentukan kompetensi pelatih dan penilai internal yang masing-masing dapat memberikan pelatihan dan menilai kompetensi yang dilatih.
12. Bagi personel di unit yang terletak jauh dari lokasi lembaga yang memiliki izin, yaitu yang melakukan suatu tahap pembuatan, hendaklah tersedia dokumentasi yang dapat menunjukkan bahwa cara kerja yang dilaksanakan terkendali dan dapat diterima oleh lembaga yang memiliki izin.

PENGAMBILAN DARAH DAN PLASMA

13. Kontrak standar diperlukan antara pembuat produk darah dan unit/lembaga pengambilan darah/plasma atau organisasi yang bertanggung jawab untuk melakukan pengambilan darah/plasma.
14. Bangunan-fasilitas yang digunakan untuk melakukan pengambilan darah atau plasma hendaklah memiliki ukuran, konstruksi dan lokasi yang sesuai untuk dapat menjalankan kegiatan, pembersihan dan pemeliharaan yang benar. Pengambilan, pemrosesan dan pengujian darah dan plasma tidak boleh dilakukan di dalam area yang sama. Hendaklah tersedia fasilitas yang sesuai untuk mewawancarai donor agar wawancara dapat dilakukan secara pribadi.
15. Peralatan untuk pembuatan, pengambilan dan pengujian hendaklah didesain, dikualifikasi dan dipelihara agar sesuai dengan tujuan penggunaannya dan tidak menimbulkan bahaya. Pemeliharaan dan

kalibrasi hendaklah dilakukan secara teratur dan didokumentasikan menurut prosedur yang disediakan.

16. Tiap donor harus diidentifikasi secara positif pada saat penerimaan dan sekali lagi sebelum dilakukan *venepuncture*.
17. Metode yang digunakan untuk mendesinfeksi kulit donor hendaklah dinyatakan dengan jelas dan terbukti efektif. Kepatuhan pada metode ini hendaklah dipertahankan.
18. Label nomor donasi harus diperiksa kembali secara independen untuk memastikan bahwa label pada kemasan darah, tube sampel dan catatan donasi adalah identis.
19. Kantong darah dan sistem aferesis hendaklah diperiksa apakah ada kerusakan atau kontaminasi sebelum digunakan untuk mengambil darah atau plasma. Untuk memastikan ketertelusuran, nomor bets kantong darah dan sistem aferesis hendaklah dicatat.

UJI SCREENING UNTUK SCREENING PENANDA INFEKSI

20. Donor darah hendaklah diuji pada tiap donasi terhadap antibodi HIV -1/ HIV -2, antibodi HCV, sifilis dan HBsAg.
21. Darah dan komponen darah hendaklah diuji terhadap agens infeksi atau penanda (*marker*) lain sesuai persyaratan instansi kesehatan pemerintah yang kompeten/berwenang. Daftar ini hendaklah dinilai kembali secara teratur sesuai pengetahuan baru, perubahan prevalensi penyakit dalam masyarakat dan ketersediaan metode pengujian baru terhadap penanda serologi.
22. Apabila darah dan komponen darah mengalami pengujian *screening* reaktif tunggal, sampel awal hendaklah diuji kembali dalam duplikat sesuai persyaratan instansi kesehatan pemerintah yang kompeten/berwenang.
23. Darah dan komponen darah yang diuji berulang kali reaktif terhadap segala uji *screening* serologi infeksi standar, yaitu anti-HIV, HbsAg, sifilis

dan/atau anti HCV, hendaklah dipisahkan dari penggunaan untuk terapi. Darah/komponen darah hendaklah dilabel sebagai reaktif dan disimpan terpisah atau dimusnahkan.

24. Kriteria keberterimaan dan penolakan hasil uji hendaklah dirinci dalam prosedur.
25. Sampel untuk keperluan uji ulang tiap donasi hendaklah disimpan dalam keadaan beku selama minimal dua tahun setelah pengambilan.

KETERTELUSSURAN DAN TINDAKAN PASCA PENGAMBILAN

26. Meskipun kerahasiaan penuh harus dijaga, namun harus tersedia sistem yang memungkinkan penelusuran ke tiap donasi, baik mulai dari donor maupun dari produk jadi, termasuk pelanggan (rumah sakit atau pelayan kesehatan). Umumnya pelanggan bertanggung jawab untuk mengidentifikasi penerima/pengguna produk akhir.
27. Tindakan pasca-pengambilan: prosedur tetap yang menguraikan sistem informasi timbal-balik antara unit/lembaga pengambilan darah/plasma dan fasilitas pembuat/fraksionasi hendaklah disiapkan sedemikian rupa sehingga mereka dapat saling memberi informasi bila, setelah donasi:
 - a) ditemukan bahwa donor tidak memenuhi kriteria kesehatan donor yang relevan;
 - b) pada donasi berikut dari donor, yang sebelumnya ditemukan negatif untuk penanda viral, ditemukan positif untuk segala penanda viral;
 - c) ditemukan bahwa pengujian terhadap penanda viral tidak dilakukan menurut prosedur yang disetujui;
 - d) donor terjangkit penyakit infeksi yang disebabkan agens yang berpotensi menyebar melalui produk berasal dari plasma (*HBV*, *HCV*, *HAV* dan virus hepatitis non-A, non-B dan non-C, *HIV 1* dan *HIV 2* serta agens lain yang diketahui saat ini);
 - e) donor mengidap penyakit Creutzfeldt-Jakob (*CJD* atau *vCJD*); dan
 - f) penerima/pengguna darah atau komponen darah menderita infeksi pasca-transfusi/infusi yang berkaitan dengan atau dapat ditelusuri balik kepada donor.

Prosedur yang harus dilakukan bila terjadi kasus tersebut di atas hendaklah didokumentasikan dalam prosedur tetap. Tinjauan-ke-belakang (*look-back*) hendaklah meliputi penelusuran ke belakang dari donasi sebelumnya selama paling sedikit enam bulan sebelum donasi negatif terakhir. Bila salah satu hal di atas terjadi, penilaian kembali terhadap dokumentasi bets hendaklah selalu dilakukan. Kebutuhan akan penarikan kembali bets bersangkutan hendaklah dipertimbangkan secara cermat, dengan mempertimbangkan kriteria bahwa agens terkait dapat menyebar, ukuran kumpulan (*pool*), kurun waktu antara donasi dan *seroconversion*, sifat produk dan metode pembuatannya. Apabila ada indikasi bahwa donasi yang berkontribusi dalam kumpulan plasma terinfeksi oleh HIV atau hepatitis A, B atau C, maka kasus itu hendaklah dilaporkan kepada lembaga pemerintah yang kompeten/berwenang memberi izin edar, dan kajian industri mengenai kelanjutan pembuatan dari kumpulan darah/plasma bersangkutan atau kemungkinan menarik kembali produk, hendaklah disampaikan.

BANGUNAN-FASILITAS

Area Penerimaan dan Penyimpanan Barang

28. Apabila area pengiriman berada di lokasi yang berbeda dengan area penyimpanan, hendaklah ada persyaratan penyimpanan yang tepat selama menunggu transportasi.
29. Seluruh persyaratan hendaklah sesuai dengan Bab 3 Bangunan dan Fasilitas dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Area Pembuatan

30. Dalam pembuatan produk darah dari plasma, proses inaktivasi atau penghilangan virus digunakan; hendaklah dilakukan langkah untuk menghindarkan kontaminasi silang terhadap produk yang telah diproses oleh produk yang belum diproses; hendaklah digunakan bangunan-fasilitas dan peralatan khusus untuk produk yang sudah diproses.
31. Bangunan-fasilitas yang digunakan untuk menyiapkan komponen darah dalam sistem-tertutup (*closed-system*) hendaklah dijaga dalam kondisi

bersih serta higienis dan muatan pencemaran mikroba pada peralatan kritis, permukaan dan lingkungan tempat penyiapan hendaklah dipantau (Karena proses sistem-tertutup meliputi penggunaan sistem kantong berganda yang diprakonfigurasi, satu-satunya “pelanggaran” terhadap integritas sistem adalah saat mengambil darah dan tidak mempersyaratkan untuk dilakukan dalam ruangan bersih yang diklasifikasikan).

32. Fasilitas yang digunakan untuk menyiapkan komponen darah dalam “proses terbuka” (*open process*) hendaklah di area kelas A dengan latar belakang area kelas B sesuai ketentuan CPOB. Kondisi yang lebih ringan dapat diterima apabila dikombinasikan dengan tindakan keamanan tambahan seperti penyiapan komponen darah tepat pada saat transfusi akan dilakukan atau segera - setelah penyiapan - menggunakan kondisi penyimpanan yang tidak mendorong pertumbuhan mikroba. Personel yang melakukan proses-terbuka hendaklah mengenakan pakaian yang tepat dan hendaklah memperoleh pelatihan teratur dalam pengerjaan aseptis. Proses aseptis hendaklah divalidasi. (Proses-terbuka termasuk “pelanggaran” integritas dari “sistem-tertutup”, yang dapat mengakibatkan risiko pencemaran mikroba).
33. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

PERALATAN

34. Bila peralatan digunakan untuk memproses lebih dari satu bets atau satu sesi, hendaklah tersedia prosedur yang menentukan cara untuk penggunaan kembali, termasuk menetapkan masing-masing protokol pembersihan dan sterilisasi (mana yang berlaku). Hendaklah tersedia catatan yang membuktikan kepatuhan terhadap prosedur.
35. Prosedur darurat (*contingency plan*) hendaklah tersedia, misalnya apabila peralatan yang rutin digunakan tidak dapat dipakai. Dalam hal ini, peralatan prosedur darurat (*contingency-plan equipment*) hendaklah memenuhi kriteria keberterimaan yang sama dengan peralatan rutin.
36. Peralatan yang didesain atau ditetapkan untuk dipindah-pindahkan (*portable*) hendaklah digunakan menurut instruksi pembuat dan

dilengkapi dengan pengecekan operasional yang diperlukan untuk dilaksanakan tiap kali sebelum digunakan.

37. Apabila suhu penyimpanan terkendali dipersyaratkan, lingkungan hendaklah dikendalikan, dipantau dan dicatat dengan tindakan sebagai berikut:
 - Hendaklah tersedia alat pencatat suhu, dan catatannya hendaklah dikaji secara teratur;
 - Di mana diperlukan, hendaklah dipasang alarm dan/atau alat peringatan audio-visual yang mengindikasikan bahwa sistem pengendali suhu penyimpanan telah mengalami kegagalan. Sistem ini hendaklah mengizinkan penyetelan ulang hanya kepada personel yang diberi wewenang, dan dicek secara teratur dalam jangka waktu yang ditetapkan;
 - Lemari pendingin (*refrigerator*) dan lemari pembeku (*freezer*) hendaklah dibebaskan dari es secara teratur dan dibersihkan; dan
 - Apabila fasilitas penyimpanan dingin dimatikan, pembersihan total hendaklah dilakukan.
38. Apabila nomor kode-batang (*barcode*) dibuat sendiri, hendaklah tersedia sistem untuk memastikan akurasi dan keyakinan sebelum diluluskan.
39. Pemindai kode-batang termasuk *scanner* dan *wands* hendaklah diperiksa secara teratur dalam jangka waktu yang ditetapkan dan hasilnya dicatat.
40. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 4 Peralatan dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

SANITASI DAN HIGIENE

41. Sanitasi dan higiene tingkat tinggi hendaklah dipraktikkan pada tiap aspek pembuatan produk darah. Ruang lingkup sanitasi dan higiene meliputi personel, bangunan-fasilitas, peralatan dan perkakas, kegiatan produksi dan wadah serta segala hal yang mungkin menjadi sumber kontaminasi terhadap produk. Sumber yang berpotensi menyebabkan kontaminasi hendaklah dieliminasi dengan menerapkan program sanitasi dan higiene yang luas dan lengkap serta terpadu.

Higiene Perorangan

42. Kontak langsung antara tangan operator dan produk darah hendaklah dihindarkan.
43. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 2 Personalia dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Sanitasi Bangunan-Fasilitas

44. Limbah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Limbah hendaklah dikumpulkan dalam wadah penampung yang sesuai untuk disingkirkan ke lokasi pengumpulan di luar bangunan dan dimusnahkan dengan metode yang aman dan saniter secara teratur dalam interval waktu pendek.
45. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 3 Bangunan-Fasilitas dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Pembersihan dan Sanitasi Peralatan

46. Metode pembersihan dengan vakum dan basah lebih diutamakan. Udara bertekanan dan sikat hendaklah digunakan dengan cermat dan sedapat mungkin dihindarkan, karena metode ini meningkatkan risiko kontaminasi produk.
 - a) Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindahkan dan penyimpanan bahan pembersih hendaklah dilakukan di ruangan yang terpisah dari area pengolahan.
 - b) Prosedur tertulis yang cukup rinci untuk pembersihan dan sanitasi peralatan dan wadah yang digunakan dalam pembuatan produk darah hendaklah dibuat dan dipatuhi. Prosedur ini hendaklah didesain sedemikian rupa untuk menghindari kontaminasi peralatan disebabkan bahan pembersih atau bahan sanitasi, dan minimal mencakup penanggung jawab untuk pembersihan, jadwal pembersihan, metode, alat dan bahan yang digunakan untuk kegiatan pembersihan, serta metode masing-masing untuk pembongkaran dan pemasangan kembali peralatan yang tepat demi memastikan pembersihan yang benar dan, apabila perlu, metode sterilisasi, penyingkiran identifikasi bets terdahulu serta pemberian perlindungan

peralatan yang telah dibersihkan terhadap kontaminasi sebelum digunakan.

- c) Catatan pembersihan, sanitasi, sterilisasi dan pemeriksaan sebelum digunakan hendaklah disimpan.

Validasi Prosedur Pembersihan dan Sanitasi

- 47. Dalam segala hal, prosedur pembersihan dan prosedur sanitasi hendaklah divalidasi dan dinilai secara berkala untuk memastikan bahwa efektivitas kegiatan memenuhi persyaratan.
- 48. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 4 Peralatan dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril .

PRODUKSI

Penyediaan Komponen

- 49. Bahan sumber atau bahan awal untuk penyediaan komponen darah adalah donasi darah yang diambil dari donor yang sesuai. Mutu komponen ini dipastikan dengan pengendalian seluruh tahap produksi, termasuk identifikasi, pelabelan, kondisi penyimpanan, pengemasan dan pengirimannya.
- 50. Prosedur hendaklah merinci spesifikasi bahan yang akan memengaruhi mutu produk akhir. Terutama hendaklah tersedia spesifikasi untuk masing-masing darah, komponen darah (produk antara dan produk akhir), bahan awal, larutan tambahan, bahan pengemas primer (kantong) dan peralatan.

Pengolahan

- 51. Seluruh persyaratan yang relevan dalam Pedoman ini berlaku.

Pelabelan

52. Darah yang dikumpulkan, produk antara dan komponen darah akhir hendaklah diberi label yang mencantumkan informasi mengenai identitas dan status pelulusan. Baik tipe label yang harus digunakan maupun metodologi pemberian label hendaklah diuraikan dalam prosedur tertulis.
53. Label pada produk darah yang telah diluluskan untuk dipasokkan hendaklah meliputi informasi berikut:
- a) nama produk dan, di mana berlaku, kode produk;
 - b) nomor lot atau bets;
 - c) tanggal kedaluwarsa dan, di mana berlaku, tanggal pembuatan;
 - d) label peringatan, bahwa produk dapat menyebarkan agens infeksi (kecuali bagi plasma untuk fraksinasi lanjut). Apabila produk dilengkapi brosur informasi, peringatan ini dapat dicakup dalam informasi produk; dan
 - e) untuk produk darah autologus, label hendaklah juga mencantumkan nama dan identifikasi unik bagi pasien serta pernyataan "Donasi Autologus".

Pelulusan Produk

54. Seluruh persyaratan yang relevan berlaku.
55. Apabila terjadi produk akhir tidak dapat diluluskan, pemeriksaan hendaklah dilakukan untuk memastikan bahwa komponen lain yang berasal dari donasi yang sama dan komponen yang disiapkan dari donasi sebelumnya yang diberi donor itu telah diidentifikasi. Bila hal ini terjadi, hendaklah segera dilakukan pembaharuan catatan donor untuk memastikan bahwa donor tersebut tidak dapat memberi donasi lebih lanjut.

Penyimpanan dan Pengiriman

56. Bahan hendaklah disimpan sesuai instruksi pembuat.

57. Pengangkutan bahan antara tempat yang berlainan hendaklah dengan cara yang memastikan penjagaan keutuhan dan status bahan.
58. Suhu penyimpanan yang ditentukan untuk darah, plasma dan produk antara, bila disimpan dan selama pengangkutan dari unit/lembaga pengumpul darah ke lokasi pembuatan, atau antar tempat pembuatan yang berbeda hendaklah diperiksa dan divalidasi. Hal ini juga berlaku untuk pengiriman produk.
59. Prosedur tertulis hendaklah tersedia untuk memastikan pengendalian atas penyimpanan produk selama masa edar/simpan, termasuk transportasi yang mungkin diperlukan.
60. Kegiatan penyimpanan dan pengiriman hendaklah dilakukan dengan cara yang aman dan terkendali untuk memastikan mutu produk sepanjang waktu penyimpanan dan menghindarkan terjadi kecampurbauran produk darah.
61. Prosedur hendaklah merinci cara penerimaan, penanganan dan penyimpanan bahan dan komponen darah.
62. Hendaklah tersedia suatu sistem untuk menjaga dan mengendalikan penyimpanan komponen darah selama masa edar/simpan, termasuk segala transportasi bila diperlukan.
63. Darah autologus dan komponen darah hendaklah disimpan terpisah.
64. Sebelum dikirim hendaklah produk diperiksa secara visual.
65. Pengiriman produk hendaklah dilakukan oleh personel yang diberi wewenang. Hendaklah dibuat catatan tentang identifikasi personel yang mengirim dan personel yang menerima komponen.
66. Hendaklah tersedia prosedur untuk memastikan bahwa pada saat pengiriman semua produk yang dikeluarkan telah diluluskan secara formal.

67. Kemasan hendaklah memiliki konstruksi yang cukup kuat agar dapat memberi perlindungan terhadap kerusakan dan dapat mempertahankan kondisi penyimpanan yang dapat diterima bagi produk selama transportasi.
68. Produk yang telah terkirim tidak boleh dikembalikan dengan pengiriman berikut, kecuali langkah sebagai berikut telah dilakukan:
 - a) prosedur untuk pengembalian diatur dalam kontrak; dan
 - b) tiap produk yang dikembalikan disertai pernyataan yang ditandatangani dan diberi tanggal bahwa kondisi penyimpanan yang disetujui telah dipenuhi.
69. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 5 Produksi.

PENGAWASAN MUTU

Pengawasan Mutu Darah dan Plasma

70. Darah atau plasma yang digunakan sebagai bahan awal untuk membuat produk darah hendaklah diambil oleh unit/lembaga pengambilan darah dan diuji di laboratorium yang disetujui oleh Badan POM.
71. Prosedur untuk menentukan kesesuaian orang untuk mendonasi darah dan plasma, yang akan digunakan sebagai sumber untuk membuat produk darah, serta hasil pengujian donasi hendaklah didokumentasikan oleh unit/lembaga pengambilan darah dan hendaklah tersedia bagi industri produk darah.
72. Pemantauan mutu produk darah hendaklah dilakukan sedemikian rupa sehingga segala penyimpangan dari spesifikasi mutu dapat dideteksi.
73. Hendaklah tersedia metode untuk membedakan secara jelas produk atau produk antara yang sudah melalui proses penghilangan atau inaktivasi virus dari yang belum diproses.

74. Metode validasi yang digunakan untuk menghilangkan atau menginaktivasi virus tidak boleh dilaksanakan dalam fasilitas produksi, agar tidak menimbulkan risiko kontaminasi oleh virus yang digunakan untuk kegiatan validasi pada pembuatan rutin.

75. Produk darah yang dikembalikan karena tidak digunakan tidak boleh digunakan kembali; (lihat juga Bab 5 Produksi, Butir 5.172).

76. Sebelum donasi darah dan plasma atau produk yang berasal dari keduanya diluluskan untuk penyerahan dan/atau untuk fraksinasi, bahan ini hendaklah diuji dengan menggunakan metode yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitasnya terhadap penanda dari agens penyebar penyakit spesifik berikut:

- HBsAg;
- Antibodi terhadap HIV 1 dan HIV 2; dan
- Antibodi terhadap HCV.

Bila hasil reaktif-berulang (*repeat-reactive*) ditemukan dalam pengujian ini, donasi tidak dapat diterima.

(Pengujian tambahan boleh menjadi bagian persyaratan nasional).

77. Suhu penyimpanan yang ditentukan bagi darah, plasma dan produk antara, apabila disimpan dan selama transportasi dari unit/lembaga pengambil darah/plasma ke fasilitas pembuatan atau antar lokasi pembuatan yang berbeda, hendaklah diperiksa dan divalidasi. Hal ini berlaku juga pada pengiriman produk.

78. Kumpulan plasma homogen pertama (misalnya setelah pemisahan cryoprecipitate) hendaklah diuji dengan menggunakan metode pengujian yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitasnya, dan ditemukan nonreaktif terhadap penanda agens penyebar penyakit spesifik berikut:

- HBsAg;
- Antibodi terhadap HIV 1 dan HIV 2; dan
- Antibodi terhadap HCV.

Kumpulan darah/plasma yang ditegaskan positif harus ditolak.

79. Hanya bets yang berasal dari kumpulan plasma, yang diuji dan ditemukan nonreaktif terhadap Hepatitis C *Virus Ribonucleic acid* (HCV RNA) dengan *nucleic acid amplification technology* (NAT) yang menggunakan metode pengujian yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitas, dapat diluluskan.
80. Persyaratan pengujian virus atau agens infeksi lain hendaklah mempertimbangkan perkembangan pengetahuan yang muncul seperti agens infeksi dan ketersediaan metode pengujian yang tepat.
81. Label pada masing-masing unit plasma yang disimpan untuk pengumpulan (pooling) dan fraksinasi hendaklah memenuhi persyaratan monografi farmakope untuk "Plasma Manusia untuk Fraksinasi" ("*Human Plasma for Fractionation*") dan minimal mencantumkan nomor identifikasi donasi, nama dan alamat unit/lembaga pengambilan darah/plasma atau referensi unit pelayanan transfusi darah yang bertanggung jawab untuk penyediaan, nomor bets wadah, suhu penyimpanan, volume atau bobot total plasma, tipe antikoagulan yang digunakan serta tanggal pengambilan dan/atau pemisahan.
82. Untuk mengurangi pencemaran mikroba dalam plasma untuk fraksinasi atau penyusupan bahan asing, proses pencairan dan pengumpulan hendaklah dilakukan minimal dalam area kelas C (atau kelas yang lebih tinggi), dengan mengenakan pakaian yang tepat, dan - di samping itu - hendaklah dipakai masker serta sarung tangan. Metode yang digunakan untuk membuka kantong, pengumpulan, dan pencairan hendaklah dipantau secara teratur, misalnya dengan pengujian bioburden. Persyaratan ruang bersih untuk semua penanganan terbuka lain hendaklah memenuhi persyaratan CPOB.

Praktik Pengawasan Mutu

83. Di mana berlaku, hendaklah tersedia prosedur tertulis pengawasan mutu, termasuk penggunaan pola pengambilan sampel, untuk memastikan bahwa semua tahap pembuatan yang kritis mulai pengambilan darah atau plasma hingga produk jadi memenuhi kriteria keberterimaan yang ditetapkan. Hal berikut ini hendaklah dicakup:
 - a) jumlah sampel yang diperlukan hendaklah dinilai menurut kriteria tertulis yang ditentukan sebelumnya;

- b) pengambilan sampel hendaklah meliputi semua lokasi kegiatan dan relevan terhadap tahap (-tahap) pembuatan yang dilakukan di tiap lokasi;
- c) apabila pengumpulan sampel dilakukan, prosedur dan catatan hendaklah merinci bila pengumpulan dilakukan sebelum pengujian dan hendaklah ditunjang dengan data validasi yang memverifikasi bahwa prosedur pengumpulan dapat diterima; dan
- d) catatan hendaklah mengidentifikasi dengan jelas berapa sampel donasi yang diseleksi.

Pemantauan Mutu

- 84. Pengawasan mutu darah dan komponen darah hendaklah dilaksanakan sesuai pola pengambilan sampel. Di mana berlaku, cara melakukan pengumpulan sampel sebelum pengujian hendaklah dinyatakan dengan jelas dan donasi yang digunakan dalam sampel yang dikumpulkan dicatat.
- 85. Pengumpulan sampel, seperti untuk mengukur Faktor VIII dalam plasma, hanya dapat diterima apabila data komparatif dari sampel yang dikumpulkan dan sampel individual telah membuktikan kepastian akan ekuivalensi.
- 86. Pola pengambilan sampel untuk pengujian darah dan komponen darah hendaklah mempertimbangkan bahwa komponen terbanyak berasal dari donor tunggal individual dan dinyatakan sebagai satu "bets" tunggal.
- 87. Satu unit darah atau komponen darah tidak boleh diluluskan untuk digunakan bila diuji dengan suatu metode yang integritas produknya dikompromikan.
- 88. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 7 Pengawasan Mutu.

Pemantauan Pencemaran Mikroba

- 89. Darah dan komponen darah hendaklah dipantau terhadap pencemaran mikroba menurut spesifikasi yang telah ditetapkan untuk memastikan

keyakinan yang konsisten baik terhadap proses yang ditentukan maupun terhadap keamanan produk jadi. Pola pengambilan sampel untuk tiap produk hendaklah mempertimbangkan tipe sistem (“terbuka” versus “tertutup”) yang digunakan dalam menyiapkan komponen darah tersebut.

90. Bila dibuktikan terjadi kontaminasi, catatan hendaklah memperlihatkan tindakan yang diambil untuk mengidentifikasi kontaminan dan kemungkinan sumber penyebabnya.

Pengendalian Bahan

91. Spesifikasi untuk darah, bahan awal, larutan tambahan dan bahan pengemas primer atau kantong pengambilan hendaklah tersedia.
92. Semua bahan yang dapat memberikan dampak langsung terhadap mutu produk hendaklah memiliki spesifikasi yang meliputi informasi sebagai berikut:
 - a) Nama standar dan referen kode yang unik (kode produk) yang digunakan dalam catatan;
 - b) Sifat utama fisik, kimiawi dan biologis;
 - c) Kriteria pengujian dan batasnya, penampilan fisik, karakteristik dan kondisi penyimpanan;
 - d) Pola pengambilan sampel atau instruksi pengambilan sampel dan tindakan pengamanan; dan
 - e) Persyaratan yang menyatakan bahwa yang boleh digunakan hanya bahan kritis yang diluluskan.
93. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 7 Pengawasan Mutu.

Pemasok dan Subkontraktor

94. Dokumen yang menyatakan bahwa pemasok bahan kritis telah disetujui secara formal hendaklah tersedia.
95. Spesifikasi yang ditetapkan untuk bahan kritis dan disetujui antara pemasok (termasuk laboratorium pengujian) dan industri hendaklah

disiapkan. Pengkajian spesifikasi yang teratur hendaklah dilakukan untuk memastikan tetap memenuhi persyaratan terakhir.

96. Bahan kritis tidak boleh digunakan sampai selesai diverifikasi terhadap kesesuaian dengan spesifikasinya. Persetujuan dengan pemasok mengenai batas penolakan hendaklah ditetapkan sebelum melakukan pemasokan.
97. Pemasok bahan kritis hendaklah dievaluasi untuk menilai kesanggupannya memasok bahan yang memenuhi persyaratan. Hal ini dapat dilakukan dengan mengevaluasi pemenuhan sistem mutu oleh pemasok, audit langsung atau dengan cara melakukan akreditasi terhadap standar mutu yang tepat.
98. Dokumentasi pembelian hendaklah berisi deskripsi jelas mengenai bahan atau layanan yang dipenuhi.

Bahan Dalam-Proses

99. Darah dari sesi donor hendaklah diangkut ke tempat pengolahan dalam kondisi suhu yang tepat untuk komponen yang akan disiapkan.
100. Hendaklah tersedia data validasi yang membuktikan bahwa metode transportasi dapat menjaga darah dalam batas suhu yang ditetapkan selama waktu transportasi.
101. Darah dan komponen darah hendaklah ditempatkan dalam kondisi penyimpanan yang divalidasi dan dikendalikan sesegera mungkin setelah venepuncture. Saat dan metode pemisahan tergantung pada persyaratan komponen darah yang akan dibuat.
102. Pengujian yang krusial bagi pengawasan mutu tapi tidak dapat dilakukan pada produk jadi hendaklah dilakukan pada suatu tahap pembuatan yang tepat.

Sampel Pertinggal

103. Apabila mungkin sampel dari donasi individual hendaklah disimpan untuk memungkinkan pelaksanaan segala prosedur penelusuran yang diperlukan. Hal ini umumnya menjadi tanggung jawab unit/lembaga pengambilan. Sampel dari tiap kumpulan plasma hendaklah disimpan dalam kondisi yang sesuai minimal selama satu tahun sejak tanggal kedaluwarsa produk jadi dengan masa edar/simpan terpanjang.

Bahan Nonkonform

104. Segala kerusakan atau masalah yang berkaitan dengan produk jadi atau dengan segala bahan kritis yang digunakan pada pengambilan, penanganan, pengolahan dan pengujian produk yang dapat membahayakan pengguna atau donor hendaklah diinformasikan segera kepada Badan POM dan, di mana berlaku, kepada sponsor yang relevan.

Pemusnahan Darah, Plasma atau Produk Antara yang Ditolak

105. Hendaklah tersedia prosedur tetap yang aman dan efektif untuk pemusnahan darah, plasma atau produk antara.

Bahan/Alat Bantu dan Pereaksi

106. Tiap wadah penampung darah dan wadah pendampingnya (satellite container), bila ada, hendaklah diperiksa secara visual terhadap kerusakan atau pencemaran sebelum digunakan (sebelum pengambilan darah) dan sebelum produk didistribusikan. Apabila ditemukan kerusakan, pelabelan yang tidak benar atau penampilan yang tidak normal, wadah tidak boleh digunakan, atau, apabila ditemukan setelah diisi, komponen hendaklah disingkirkan dengan benar.

107. Sampel representatif dari tiap lot pereaksi atau larutan hendaklah diperiksa dan/atau diuji untuk tiap hari penggunaan sesuai dengan Protap yang menentukan kesesuaiannya untuk digunakan.

108. Semua pereaksi yang digunakan dalam pengambilan, pengolahan, uji kompatibilitas, penyimpanan dan distribusi darah dan komponen darah hendaklah disimpan dengan cara yang aman, saniter dan rapi.

109. Semua pereaksi yang tidak mempunyai tanggal kedaluwarsa hendaklah disimpan sedemikian rupa sehingga yang terlama digunakan lebih dahulu.
110. Pereaksi hendaklah digunakan sesuai instruksi yang disediakan pembuatnya.
111. Sampel representatif dari tiap lot pereaksi atau pelarut yang disebut berikut hendaklah diuji secara teratur untuk menentukan kapasitasnya berkinerja sesuai dengan yang dipersyaratkan:

<u>Pereaksi atau Larutan</u>	<u>Frekuensi Pengujian</u>
Anti Human Serum	Tiap hari penggunaan
Screening Antibodi dan Reverse Grouping Cell	Tiap hari penggunaan
Blood Grouping Serum	Tiap hari penggunaan
Enzim	Tiap hari penggunaan
Lektin	Tiap hari penggunaan
Pereaksi Serologi sifilis	Tiap hari penggunaan
HIV	Tiap kali digunakan
Pereaksi Uji Hepatitis	Tiap kali digunakan

112. Hendaklah tersedia dokumentasi yang membuktikan bahwa pereaksi memenuhi persyaratan dan pengawasan mutu yang tepat.
113. Larutan yang digunakan dalam pembuatan produk ex-vivo hendaklah diberi label sebagai “steril” dan “untuk penggunaan terapeitik”. Apabila larutan tidak diberi label yang sesuai, hendaklah ada catatan yang membuktikan bahwa larutan yang digunakan telah disterilisasi oleh laboratorium yang diakreditasi.

Spesifikasi Produk

114. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 10 Dokumentasi.

INSPEKSI DIRI

115. Semua persyaratan lain hendaklah memenuhi Bab 8 Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok.

PENANGANAN KELUHAN TERHADAP PRODUK, PENARIKAN KEMBALI PRODUK DAN PRODUK KEMBALIAN

116. Semua persyaratan lain hendaklah memenuhi Bab 9 Keluhan dan Penarikan Produk serta Bab 5 Produksi, Butir 5.172 - 5.175.

DOKUMENTASI

117. Semua Butir dalam Bab 10 Dokumentasi berlaku. Di samping itu pedoman berikut ini hendaklah dipatuhi.

Prosedur Tetap

118. Prosedur tetap tertulis hendaklah dibuat dan mencakup seluruh langkah yang harus dipatuhi dalam pengolahan, penyimpanan dan distribusi produk darah. Prosedur ini hendaklah tersedia bagi personel untuk digunakan di area tempat prosedur itu dilaksanakan, kecuali hal ini tidak dapat dilaksanakan.

119. Prosedur tetap tertulis hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada, uraian berikut ini, di mana berlaku:

- a) Seluruh pengujian dan pengujian ulang yang dilakukan pada komponen darah selama pengolahan, termasuk pengujian penyakit infeksi;
- b) Suhu penyimpanan dan metode pengendalian suhu penyimpanan untuk semua produk darah dan pereaksi;

- c) Masa edar/simpan yang ditentukan bagi semua produk jadi;
- d) Kriteria penentuan apakah produk darah yang dikembalikan sesuai untuk dikirim kembali;
- e) Prosedur yang digunakan untuk menghubungkan produk darah dengan komponen darah yang berkaitan;
- f) Prosedur pengawasan mutu untuk suplai dan pereaksi yang digunakan dalam pengujian komponen darah dan produk darah;
- g) Jadwal dan prosedur untuk memelihara dan memvalidasi peralatan;
- h) Prosedur pemberian label, termasuk penjagaan untuk menghindarkan (kecampurbauran label);
- i) Semua catatan berkaitan dengan lot atau unit disimpan dalam menjalankan peraturan ini hendaklah dikaji sebelum pelulusan atau distribusi suatu lot atau unit produk jadi;
- j) Pengkajian atau bagian dari pengkajian dapat dilakukan pada periode yang tepat selama atau setelah pengolahan produk darah, pengujian kompatibilitas dan penyimpanan; dan
- k) Hendaklah dilakukan investigasi yang menyeluruh dan didokumentasikan, termasuk kesimpulan dan tindak lanjut terhadap ketidaksesuaian/diskrepansi atau kegagalan suatu lot atau unit untuk memenuhi spesifikasi.

Catatan

- 120. Pencatatan hendaklah dilakukan bersamaan dengan pelaksanaan tiap langkah pengolahan signifikan, pengujian kompatibilitas, penyimpanan dan distribusi tiap unit produk darah sehingga seluruh langkah dapat ditelusuri dengan jelas.
- 121. Semua catatan hendaklah mudah dibaca dan tidak mudah terhapus serta hendaklah mengidentifikasi personel yang melaksanakan pekerjaan, mencakup tanggal dari seluruh entri, menunjukkan hasil pengujian serta interpretasi hasil uji, menunjukkan tanggal kedaluwarsa yang diberikan kepada produk spesifik dan serinci yang diperlukan untuk dapat memberikan riwayat lengkap dari kegiatan yang dilakukan.
- 122. Hendaklah tersedia catatan yang tepat dari mana dapat ditentukan nomor lot dari suplai dan pereaksi yang digunakan untuk lot atau unit spesifik suatu produk jadi.

123. Catatan pengolahan hendaklah meliputi:

- a) pengolahan produk darah, termasuk hasil dan interpretasi terhadap semua pengujian dan pengujian ulang; dan
- b) pemberian label, termasuk paraf personel yang bertanggung jawab.

124. Catatan penyimpanan dan distribusi hendaklah meliputi:

- a) masing-masing distribusi dan disposisi produk darah;
- b) pemeriksaan visual produk darah selama penyimpanan dan saat sebelum distribusi;
- c) suhu penyimpanan, termasuk lembar pencatat suhu yang dipasang; dan
- d) penyerahan, termasuk catatan pengendalian suhu yang benar.

125. Catatan pengujian kompatibilitas hendaklah mencakup:

- a) hasil pengujian kompatibilitas, termasuk *cross-matching*, pengujian sampel pasien, screening antibodi dan identifikasi; dan
- b) hasil pengujian penegasan (*confirmatory testing*).

126. Catatan pengawasan mutu hendaklah meliputi:

- a) kalibrasi dan kualifikasi peralatan;
- b) pemeriksaan kinerja peralatan dan pereaksi;
- c) pemeriksaan berkala terhadap teknik sterilisasi;
- d) pengujian berkala terhadap kapasitas wadah pengiriman untuk menjaga suhu yang benar selama transit; dan
- e) hasil pengujian kehandalan.

127. Laporan dan keluhan mengenai reaksi penggunaan produk, termasuk catatan investigasi dan tindak lanjut hendaklah disimpan.

128. Catatan umum hendaklah mencakup:

- a) sterilisasi suplai dan pereaksi yang disiapkan dalam fasilitas, termasuk tanggal, interval waktu, suhu dan caranya;
- b) personel yang bertanggung jawab;

- c) kekeliruan dan kecelakaan;
- d) catatan pemeliharaan peralatan dan pabrik secara umum;
- e) bahan/alat bantu dan pereaksi, termasuk nama pembuat atau pemasok, nomor lot tanggal kedaluwarsa dan tanggal penerimaan; dan
- f) disposisi bahan/alat bantu dan pereaksi yang ditolak, yang digunakan dalam pengolahan serta pengujian kompatibilitas komponen darah dan produk darah.

129. Catatan mengenai produk darah hendaklah disimpan selama waktu tertentu yang melewati tanggal kedaluwarsa untuk memfasilitasi pelaporan segala reaksi klinis yang tidak diinginkan. Masa penyimpanan tidak boleh kurang dari 5 tahun dihitung setelah catatan pengolahan bens dilengkapi atau 6 bulan setelah tanggal kedaluwarsa produk individual; tanggal terakhir adalah yang diberlakukan.

Prosedur dan Catatan Distribusi dan Penerimaan

130. Prosedur distribusi dan penerimaan hendaklah mencakup sistem yang dapat menentukan dengan segera distribusi dan penerimaan tiap unit untuk memfasilitasi penarikan kembali produk, bila diperlukan.

131. Catatan distribusi hendaklah meliputi informasi untuk memfasilitasi identifikasi nama dan alamat penerima, tanggal dan jumlah yang diserahkan, nomor lot dari unit dan tanggal kedaluwarsa.

Catatan Reaksi Merugikan

132. Catatan pelaporan keluhan mengenai reaksi merugikan berkenaan dengan suatu unit produk darah yang timbul akibat pengolahan produk darah hendaklah disimpan. Investigasi menyeluruh terhadap tiap reaksi merugikan yang dilaporkan hendaklah dilakukan. Laporan tertulis mengenai investigasi terhadap reaksi merugikan, termasuk kesimpulan dan tindak lanjut, hendaklah disiapkan dan disimpan sebagai bagian dari catatan lot atau unit produk darah. Apabila ditetapkan bahwa produk adalah penyebab reaksi pemakaian, salinan dari seluruh pelaporan tertulis hendaklah diteruskan kepada dan disimpan oleh industri.

133. Apabila komplikasi akibat pemakaian produk darah dikonfirmasi berakibat fatal, hendaklah Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) diberitahu melalui telepon atau telefaks sesegera mungkin; pelaporan tertulis mengenai investigasi hendaklah disampaikan kepada BPOM dalam 7 (tujuh) hari setelah kejadian fatal oleh lembaga yang memberikan produk kepada pasien.

ANEKS 6

PEMBUATAN OBAT UJI KLINIK

PRINSIP

Obat uji klinik hendaklah dibuat sesuai dengan prinsip dan pedoman CPOB. Pedoman lain hendaklah dipertimbangkan apabila relevan dan sesuai dengan tahap pengembangan produk. Prosedur hendaklah dibuat sesuai dengan Sistem Mutu Industri Farmasi dan memungkinkan perubahan seiring dengan peningkatan pengetahuan tentang proses, dan sesuai dengan tahap pengembangan produk.

Dalam uji klinik, tambahan risiko mungkin terjadi pada subjek uji klinik dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan produk yang sudah beredar. Penerapan CPOB pada pembuatan obat uji klinik bertujuan untuk menjamin subjek uji klinik tidak berada dalam kondisi berisiko, dan hasil uji klinik tidak dipengaruhi oleh keamanan, mutu atau kemanfaatan yang tidak memadai akibat dari proses pembuatan yang tidak baik. Selain itu, CPOB juga menjamin konsistensi antar bets obat uji klinik yang sama, yang digunakan untuk uji klinik yang sama atau berbeda, dan bahwa perubahan selama pengembangan obat uji klinik didokumentasikan dan dijustifikasi dengan cukup.

Pembuatan obat untuk uji klinik lebih kompleks dibandingkan dengan produk yang beredar karena kekurangan pengalaman rutinitas tetap, variasi desain uji klinik, desain urutan pengemasan dan sering kali kebutuhan untuk pengacakan dan ketersamaran (*blinding*), serta peningkatan risiko kontaminasi silang dan kecampurbauran. Di samping itu, kemungkinan kekurangpengetahuan mengenai potensi dan toksisitas obat serta validasi proses yang tidak lengkap, atau, penggunaan produk beredar yang sudah dikemas ulang atau dimodifikasi dengan cara tertentu dapat menambah kompleksitas pembuatan obat uji klinik.

Tantangan tersebut di atas membutuhkan personel yang memiliki pemahaman menyeluruh dan sudah mendapat pelatihan tentang pelaksanaan CPOB untuk obat uji klinik. Dibutuhkan kerja sama dengan sponsor yang menerima tanggung jawab akhir untuk semua aspek uji klinik termasuk mutu dari obat uji klinik tersebut.

Kompleksitas kegiatan pembuatan obat uji klinik yang meningkat membutuhkan sistem mutu yang efektif.

Aneks ini juga mencakup pedoman tentang pembelian, pengiriman, dan pengembalian produk klinik, sebagai pelengkap Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik.

Catatan

Obat non-investigasional

Obat, selain yang digunakan untuk pengujian, plasebo atau produk pembanding dapat diberikan ke subjek uji klinik. Obat tersebut dapat digunakan sebagai obat penunjang atau *escape medication* untuk pencegahan, diagnostik atau terapi dan/atau diperlukan untuk menjamin kecukupan perawatan bagi subjek uji klinik. Obat tersebut juga dapat digunakan sesuai dengan protokol untuk menginduksi respon fisiologis. Obat tersebut tidak termasuk dalam definisi produk obat uji klinik dan mungkin dipasok oleh sponsor atau peneliti. Sponsor hendaklah memastikan bahwa mereka sesuai dengan notifikasi/permintaan otorisasi dalam melakukan trial dan obat tersebut memiliki mutu yang sesuai untuk tujuan pengujian dengan mempertimbangkan sumber bahan, ada atau tidak ada suatu Izin Edar dan apakah obat tersebut merupakan hasil pengemasan ulang. Saran dan keterlibatan Kepala Pemastian Mutu direkomendasikan dalam tugas ini.

Izin pembuatan dan rekonstitusi

Baik proses pembuatan obat uji klinik secara total maupun parsial, serta berbagai proses pembagian, pengemasan atau presentasi obat sesuai permintaan *medical affairs*, hendaklah mempunyai izin pembuatan. Izin ini tidak dipersyaratkan untuk rekonstitusi. Untuk tujuan ketentuan tersebut, rekonstitusi hendaklah dipahami sebagai proses sederhana sebagai berikut:

- pelarutan atau dispersi obat uji klinik untuk pemberian obat uji kepada subjek uji klinik, atau;
- pengenceran atau pencampuran obat uji klinik dengan bahan lain yang digunakan sebagai *carrier/vehicle* untuk kemudahan pemberian obat uji kepada subjek uji klinik.

Rekonstitusi bukan pencampuran beberapa bahan (termasuk zat aktif) bersama-sama untuk membuat obat uji klinik.

Obat uji klinik hendaklah sudah tersedia sebelum suatu proses ditetapkan sebagai proses rekonstitusi.

Proses rekonstitusi harus dilakukan sesuai yang ditetapkan segera sebelum obat uji diberikan kepada subjek uji klinik.

Proses rekonstitusi harus ditetapkan dalam aplikasi uji klinik/dossier obat yang diteliti dan protokol uji klinik, atau dokumen terkait, dan tersedia di lokasi.

MANAJEMEN MUTU

1. Sistem mutu yang didesain, dibuat dan diverifikasi oleh industri farmasi atau importir, hendaklah diuraikan dalam prosedur tertulis dan diberikan kepada sponsor, dengan memerhatikan prinsip dan pedoman CPOB yang berkaitan dengan obat uji klinik.
2. Spesifikasi dan prosedur pembuatan produk dapat diubah selama pengembangan produk tetapi pengawasan penuh dan ketertelusuran terhadap perubahan hendaklah dipertahankan.

PERSONALIA

3. Semua personel yang terlibat dalam obat uji klinik hendaklah telah mendapatkan pelatihan yang spesifik untuk jenis obat ini.
Meskipun jumlah personel yang terlibat hanya sedikit, namun hendaklah ada personel terpisah yang bertanggung jawab terhadap produksi dan pengawasan mutu untuk tiap betas.
4. Kepala Pemastian Mutu hendaklah memiliki pengetahuan yang luas mengenai proses pengembangan farmasi dan uji klinik, dan memastikan tersedia sistem yang memenuhi persyaratan CPOB. Pedoman untuk Kepala Pemastian Mutu yang berkaitan dengan sertifikasi obat uji klinik dapat dilihat pada Butir 38 - 40.

BANGUNAN-FASILITAS DAN PERALATAN

5. Toksisitas, potensi, dan yang berpotensi menimbulkan kepekaan mungkin belum sepenuhnya dipahami untuk obat uji klinik dan hal ini memperkuat kebutuhan untuk meminimalkan semua risiko kontaminasi silang. Perancangan bangunan, fasilitas, dan peralatan, metode inspeksi/uji dan batas keberterimaan yang digunakan setelah pembersihan hendaklah merefleksikan sifat dari risiko ini. Pertimbangan hendaklah diberikan untuk proses pembuatan beberapa bets secara berurutan di mana diperlukan. Perlu diperhatikan kelarutan produk dalam keputusan mengenai pemilihan untuk larutan pembersih.

DOKUMENTASI**Spesifikasi dan Instruksi**

6. Spesifikasi (bahan awal, bahan pengemas primer, produk antara, produk ruahan dan obat jadi), formula pembuatan dan instruksi pengolahan dan pengemasan hendaklah komprehensif sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan termutakhir. Dokumen tersebut hendaklah dikaji ulang secara berkala selama pengembangan dan dimutakhirkan sesuai kebutuhan. Tiap versi baru hendaklah memerhatikan data terakhir, teknologi terkini yang digunakan, persyaratan regulasi dan persyaratan farmakope, serta hendaklah memudahkan ketertelusuran dokumen sebelumnya. Tiap perubahan hendaklah dilakukan sesuai prosedur tertulis, dengan memerhatikan implikasi terhadap mutu produk seperti stabilitas dan bioekivalensi.
7. Kerasionalan perubahan hendaklah dicatat dan konsekuensi perubahan mutu produk dan uji klinik yang sedang berjalan hendaklah diinvestigasi dan didokumentasikan.

Order

8. Order dilakukan oleh atau atas nama sponsor kepada industri farmasi. Order tersebut hendaklah mencantumkan permintaan pengolahan dan/atau pengemasan suatu jumlah unit tertentu serta pengirimannya. Order hendaklah tertulis (walaupun dapat dikirimkan secara elektronik)

dan cukup teliti untuk menghindarkan makna ganda. Order hendaklah diotorisasi secara resmi dan merujuk kepada Dokumen Spesifikasi Produk dan protokol uji klinik yang relevan sesuai kebutuhan.

Dokumen Spesifikasi Produk

9. Dokumen Spesifikasi Produk hendaklah selalu dimutakhirkan selama pengembangan produk dan memastikan ketertelusuran yang tepat terhadap versi terdahulu. Dokumen hendaklah mencakup atau merujuk kepada:
 - spesifikasi dan metode analisis untuk bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi;
 - metode pembuatan;
 - metode dan pengujian selama-proses;
 - kopi label yang disetujui;
 - protokol uji klinik yang relevan dan kode pengacakan, sebagaimana mestinya;
 - kesepakatan teknis yang relevan dengan pemberi kontrak, sebagaimana mestinya;
 - data stabilitas; dan
 - kondisi penyimpanan dan pengiriman.

Daftar di atas tidak dimaksudkan sebagai dokumen yang eksklusif atau yang sudah lengkap. Isi dokumen akan bervariasi tergantung dari produk dan tahap pengembangannya. Informasi tersebut hendaklah menjadi dasar penilaian kesesuaian untuk sertifikasi dan pelulusan bets tertentu oleh Kepala Pemastian Mutu dan dapat diakses. Apabila tahapan pembuatan dilakukan di lokasi yang berbeda di bawah tanggung jawab Kepala Pemastian Mutu yang berbeda, maka diperbolehkan menyimpan dokumen terpisah yang terbatas pada informasi yang relevan dengan aktivitas di lokasi masing-masing.

Formula Pembuatan dan Prosedur Pengolahan

10. Untuk setiap pembuatan atau pasokan hendaklah tersedia instruksi tertulis dan data yang jelas serta memadai. Bila operasi tidak berulang, mungkin tidak diperlukan untuk membuat Formula dan Prosedur

Pengolahan Induk. Catatan sangat penting untuk penyusunan versi akhir dokumen yang akan digunakan dalam pembuatan rutin begitu Izin Edar diperoleh.

11. Informasi yang tertera dalam dokumen Spesifikasi Produk hendaklah digunakan untuk menyusun instruksi tertulis yang rinci pada proses pengolahan, pengemasan, pengujian pengawasan mutu, kondisi penyimpanan, dan pengiriman produk.

Prosedur Pengemasan Induk

12. Obat uji klinik biasanya dikemas secara individual untuk setiap subjek yang termasuk dalam uji klinik. Jumlah unit yang akan dikemas hendaklah ditentukan sebelum proses pengemasan dimulai, termasuk unit yang diperlukan untuk melakukan pengujian pengawasan mutu dan contoh pertinggal yang harus disimpan. Rekonsiliasi yang memadai hendaklah dilakukan untuk memastikan kebenaran jumlah setiap produk yang dibutuhkan dalam formulasi telah direkonsiliasi pada setiap tahapan proses.

Catatan Pengolahan, Pengujian, dan Pengemasan Bets

13. Untuk menentukan urutan proses yang akurat, catatan bets hendaklah disusun secara rinci. Catatan ini hendaklah memuat keterangan yang relevan yang menjustifikasi prosedur yang digunakan dan setiap perubahan yang dilakukan, tambahan pengetahuan tentang produk dan mengembangkan proses pembuatan.
14. Catatan pembuatan bets hendaklah disimpan setidaknya untuk periode yang ditentukan dalam peraturan yang relevan.

PRODUKSI

Bahan Pengemas

15. Pemeriksaan spesifikasi dan pengawasan mutu hendaklah mencakup tindakan untuk menghindarkan ketidak-tersamaran (*un-blinding*) yang tidak diharapkan karena perubahan pemerian antara bets yang berbeda bahan pengemas.

Kegiatan Pembuatan

16. Selama pengembangan parameter kritis hendaklah diidentifikasi dan pengawasan selama-proses diutamakan untuk mengendalikan proses. Parameter produksi dan pengawasan selama-proses sementara disimpulkan dari pengalaman sebelumnya, termasuk yang diperoleh dari kegiatan pengembangan awal. Pertimbangan yang cermat oleh personel kunci dibutuhkan untuk menyusun instruksi dan mengadaptasikannya secara berkesinambungan sesuai dengan pengalaman produksi yang diperoleh. Parameter yang diidentifikasi dan dikendalikan hendaklah dijustifikasi berdasarkan pengetahuan yang ada pada saat itu.
17. Proses produksi untuk obat uji klinik tidak diharapkan untuk divalidasi sampai tingkat yang diperlukan untuk produksi rutin, tetapi bangunan, fasilitas dan peralatan perlu dikualifikasi. Untuk produk steril, validasi proses sterilisasi hendaklah dilakukan dengan standar yang sama seperti untuk produk yang mendapat izin edar. Demikian juga bila dipersyaratkan, inaktivasi atau pemusnahan virus dan impuritas yang berasal dari zat biologis hendaklah dilakukan, untuk menjamin keamanan produk bioteknologi, dengan mengacu pada prinsip dan teknik ilmiah yang ditetapkan pada pedoman yang relevan.
18. Validasi proses aseptis dapat menimbulkan masalah tersendiri, bila ukuran bets kecil; dalam hal ini, jumlah unit yang diisi mungkin merupakan jumlah maksimum yang diisi dalam produksi. Bila memungkinkan, dan juga konsisten dengan proses simulasi, jumlah unit yang lebih besar hendaklah diisi media untuk mendapatkan hasil dengan tingkat kepercayaan yang lebih tinggi. Pengisian dan penutupan wadah yang dilakukan secara manual atau semi otomatis sering kali merupakan tantangan besar terhadap sterilitas sehingga perhatian perlu lebih

ditingkatkan dalam pelatihan operator dan teknik validasi aseptik dari tiap operator.

Prinsip produk pembanding

19. Jika suatu produk dimodifikasi, data hendaklah tersedia (misalnya data stabilitas, disolusi terbanding, ketersediaan hayati) untuk menunjukkan bahwa perubahan tersebut tidak mengubah spesifikasi mutu awal produk secara signifikan.
20. Tanggal kedaluwarsa yang dicantumkan untuk produk pembanding dalam kemasan asli mungkin tidak berlaku untuk produk yang telah dikemas ulang dalam wadah berbeda yang mungkin tidak memberikan perlindungan setara atau kompatibel dengan produk. Masa pakai yang sesuai dengan tanggal mempertimbangkan sifat produk, karakteristik wadah dan kondisi penyimpanan dimana obat tersebut diperlakukan, hendaklah ditentukan oleh sponsor atau atas nama sponsor. Masa pakai tersebut hendaklah dijustifikasi dan tidak boleh lebih dari tanggal kedaluwarsa yang tercantum pada wadah asli. Tanggal kedaluwarsa dan durasi uji klinik hendaklah kompatibel.

Kegiatan Ketersamaran

21. Bila produk disamakan, hendaklah tersedia suatu sistem untuk menjamin bahwa ketersamaran terlaksana dan dipertahankan namun tetap memungkinkan identifikasi dari produk tersamar jika diperlukan, termasuk nomor bets produk sebelum kegiatan ketersamaran dilakukan. Identifikasi cepat produk dapat juga dilakukan dalam keadaan darurat.

Kode Pengacakan

22. Prosedur hendaklah menjelaskan pembuatan, pengamanan, distribusi, penanganan dan penyimpanan tiap kode pengacakan yang digunakan untuk pengemasan obat uji klinik dan mekanisme pemecahan kode. Dokumen yang terkait hendaklah disimpan.

Pengemasan

23. Selama pengemasan obat uji klinik mungkin perlu penanganan produk berbeda di jalur pengemasan yang sama pada waktu yang sama. Dalam hal ini, risiko kecampur-bauran produk hendaklah diminimalkan menggunakan prosedur yang tepat dan/atau, peralatan khusus yang sesuai serta pelatihan yang relevan kepada personel.
24. Pengemasan dan pelabelan obat uji klinik cenderung lebih kompleks dan lebih besar kemungkinan terjadi kesalahan (yang juga lebih sulit dideteksi) dibandingkan produk yang beredar, terutama apabila menggunakan produk tersamar dengan pemerian serupa. Dalam hal ini, tindakan pencegahan terhadap kesalahan pelabelan seperti rekonsiliasi label, kesiapan jalur pengemasan, pengawasan selama- proses yang dilakukan personel terlatih hendaklah lebih diintensifkan.
25. Pengemasan hendaklah menjamin obat uji klinik berada dalam kondisi yang baik selama transportasi dan penyimpanan di tempat transit. Setiap kemasan luar yang terbuka atau rusak selama transportasi hendaklah langsung ditandai.

Pelabelan

26. Butir 26 - 30 berikut. Informasi di bawah ini hendaklah dicantumkan pada label, kecuali ketiadaan informasi tersebut dapat dijustifikasi, misal dengan penggunaan sistem pengacakan elektronik terpusat:
 - a) nama, alamat dan nomor telepon sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti [kontak utama untuk mendapatkan informasi tentang produk, uji klinik dan apabila terjadi ketidaktersamaran dalam keadaan darurat];
 - b) bentuk sediaan, cara pemberian obat, jumlah unit dosis, dan dalam hal uji klinik terbuka diperlukan nama/yang mengidentifikasi dan kekuatan/potensi;
 - c) nomor bets dan/atau kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
 - d) kode referen uji klinik untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain;

- e) nomor identifikasi subjek uji klinik /nomor perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan;
- f) nama peneliti (bila tidak disebutkan pada butir a) atau d));
- g) petunjuk penggunaan (referen dapat dilihat pada brosur atau dokumen lain) untuk subjek uji klinik atau orang yang diberikan obat);
- h) pernyataan atau label “hanya untuk uji klinik” atau kalimat lain yang berarti sama;
- i) kondisi penyimpanan;
- j) periode penggunaan (tanggal masa pakai, tanggal kadaluarsa atau tanggal uji ulang sesuai yang berlaku) dalam format bulan/tahun dan menghindari pernyataan yang dapat bermakna ganda; dan
- k) pernyataan “Jauhkan dari jangkauan anak” kecuali jika produk tersebut tidak untuk dibawa ke rumah oleh subjek uji untuk digunakan.
 - *) untuk uji ketersamaran tertutup, pelabelan hendaklah di mencantumkan "plasebo atau [nama/identitas] + [kekuatan/potensi]".

27. Alamat dan nomor telepon kontak utama untuk mendapatkan informasi tentang produk, uji klinik dan untuk ketidakersamaran dalam keadaan darurat tidak perlu dicantumkan pada label apabila subjek uji klinik sudah diberikan brosur atau kartu yang merinci informasi tersebut dan telah diinstruksikan untuk selalu menyimpannya.
28. Keterangan tertentu hendaklah ditulis dalam bahasa resmi negara di mana obat uji klinik akan digunakan. Keterangan tertentu seperti yang disebutkan pada Butir 26 hendaklah tercantum pada pengemas primer dan sekunder (kecuali dalam hal yang diuraikan pada Butir 29 dan 30). Ketentuan tentang isi label pada kemasan primer dan sekunder. Bahasa lain dapat dicantumkan.
29. Bila produk diberikan kepada subjek uji klinik klinik atau personel yang memberikan (administering) obat dalam kemasan primer bersama dengan kemasan sekunder yang dimaksudkan supaya tetap bersama, dan pengemas sekunder memuat keterangan tertentu seperti yang disebutkan pada Butir 26, informasi di bawah ini hendaklah dicantumkan pada label pengemas primer (atau alat bertutup lain yang berisi pengemas primer):
- a. nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti;

- b. bentuk sediaan, cara pemberian (kecuali untuk bentuk sediaan padat oral), jumlah unit dosis dan dalam hal uji label terbuka (*open label trials*), nama/yang mengidentifikasi dan kekuatan/potensi;
 - c. nomor bets dan/atau nomor kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
 - d. kode referen uji klinik untuk identifikasi uji, lokasi uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain; dan
 - a) nomor identifikasi subjek uji/kode perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan.
30. Jika pengemasan primer dalam bentuk kemasan blister atau unit kecil seperti ampul di mana keterangan yang diperlukan seperti yang dijelaskan pada Butir 26 tidak bisa dicantumkan, kemasan luar hendaklah diberi label yang mencantumkan keterangan tersebut. Label pada wadah langsung (kemasan primer) hendaklah mencantumkan:
- a) nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti;
 - b) cara pemberian (kecuali untuk bentuk sediaan padat oral), dan dalam hal uji label terbuka (*open label trials*), nama/yang mengidentifikasi dan kekuatan/potensi;
 - c) nomor bets dan/atau nomor kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
 - d) kode referen uji klinik yang akan mengidentifikasi uji, lokasi uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain; dan
 - e) nomor identifikasi subjek uji/nomor perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan.
31. Simbol atau gambar dapat dimasukkan untuk mengklarifikasi informasi tertentu yang disebutkan di atas. Informasi tambahan, peringatan dan/atau petunjuk penanganan dapat dicantumkan (misal label untuk produk sitotoksik atau untuk produk yang memerlukan kondisi penyimpanan khusus).
32. Untuk uji klinik dengan karakteristik tertentu keterangan berikut hendaklah ditambahkan pada wadah asli tetapi tidak menutupi label asli:
- a) nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti; dan
 - b) kode referen uji klinik untuk identifikasi tempat uji klinik, peneliti dan subjek uji klinik.

33. Bila diperlukan untuk mengubah masa pakai, label tambahan hendaklah dicantumkan pada obat uji klinik. Label tambahan ini hendaklah mencantumkan masa pakai baru dan nomor bets yang ditulis ulang. Untuk alasan pengendalian mutu, masa pakai tersebut dapat ditulis di label baru menutupi tanggal masa pakai lama namun tidak menutupi nomor bets asli. Kegiatan ini hendaklah dilakukan di sarana pembuatan yang tepat yang telah mendapatkan otorisasi dari institusi yang berwenang. Namun, apabila dijustifikasi, kegiatan tersebut dapat dilakukan di uji klinik oleh atau di bawah pengawasan apoteker di tempat uji klinik, atau sarjana kesehatan lain sesuai peraturan nasional. Bila tidak memungkinkan, hal tersebut dapat dilakukan oleh pemantau uji klinik yang sudah mendapatkan pelatihan yang sesuai. Proses ini hendaklah dilakukan menurut prinsip CPOB, prosedur tetap yang spesifik dan sesuai kontrak, di mana aplikabel, hendaklah diperiksa oleh personel kedua. Penambahan label ini hendaklah didokumentasikan benar pada dokumentasi uji klinik dan catatan bets.

PENGAWASAN MUTU

34. Karena proses produksi ini mungkin tidak dapat distandarisasi atau divalidasi sepenuhnya, pengujian menjadi lebih penting lagi untuk menjamin tiap bets memenuhi spesifikasi.
35. Pengawasan Mutu hendaklah dilakukan menurut Dokumen Spesifikasi Produk dan sesuai informasi yang ditentukan. Verifikasi keefektifan ketersamaran hendaklah dilakukan dan dicatat.
36. Sampel disimpan untuk memenuhi dua tujuan; pertama untuk memberikan contoh untuk pengujian analitis dan kedua untuk menyediakan spesimen produk jadi. Sampel dapat dibagi menjadi dua kategori:
- a) sampel pembanding: sampel bets bahan awal, bahan pengemas, produk yang dikemas dalam pengemas primer atau produk jadi yang disimpan untuk tujuan analisis apabila dibutuhkan. Bila stabilitas memungkinkan, sampel pembanding dari tahap proses kritis (misal yang memerlukan pengujian dan pelulusan) atau produk antara yang dikirim di luar kendali pabrik hendaklah disimpan; dan
 - b) sampel pertinggal: sampel yang telah dikemas dari satu bets atau produk jadi dari tiap pengemasan/periode uji. Sampel tersebut

disimpan untuk tujuan identifikasi. Misal, tampilan, pengemasan, pelabelan, leaflet, nomor bets, tanggal kedaluwarsa jika dibutuhkan.

Dalam banyak hal sampel pembandingan produk jadi identik dengan sampel pertinggal, misal sebagai unit dalam kemasan lengkap. Dalam hal ini sampel pembandingan dan sampel pertinggal dianggap dapat saling menggantikan.

Sampel pembandingan dan sampel pertinggal obat yang diteliti, termasuk produk yang disamakan hendaklah disimpan paling sedikit dua tahun setelah selesai atau dihentikan secara resmi uji klinik terakhir di mana bets digunakan, periode manapun yang lebih lama.

Hendaklah dipertimbangkan untuk menyimpan sampel pertinggal sampai laporan uji klinik sudah dibuat, untuk dapat mengonfirmasi identitas produk apabila terjadi hasil uji yang tidak konsisten dan menjadi bagian dari penelitian terhadap hasil uji tersebut.

37. Lokasi penyimpanan sampel pembandingan dan sampel pertinggal hendaklah ditetapkan dalam Perjanjian Teknis antara sponsor dan pembuat dan hendaklah dapat diakses pihak berwenang setiap waktu yang tepat.

Jumlah sampel pembandingan hendaklah cukup untuk melakukan minimal dua kali analisis lengkap pada bets sesuai dossier obat yang diteliti yang telah didaftarkan untuk persetujuan pelaksanaan uji klinik.

Dalam hal sampel pertinggal, penyimpanan informasi yang berkaitan dengan pengemasan akhir sebagai catatan tertulis atau catatan elektronik dapat diterima asalkan catatan tersebut memberikan cukup informasi. Dalam kasus yang disebut terakhir, sistem hendaklah memenuhi ketentuan pada Annex 11 Sampel Pembandingan dan Sampel Pertinggal.

PELULUSAN BETS

38. Pelulusan obat uji klinik (lihat Butir 42) tidak boleh dilakukan sampai Kepala Pemastian Mutu menyatakan bahwa seluruh ketentuan telah

dipenuhi. Kepala Pemastian Mutu hendaklah memerhatikan unsur yang dijelaskan pada Butir 39 .

39. Penilaian tiap bets untuk sertifikasi sebelum pelulusan hendaklah mencakup tapi tidak terbatas pada hal-hal berikut:

- a) catatan bets, termasuk laporan pengawasan, laporan pengujian selama-proses dan laporan pelulus-an yang membuktikan pemenuhan terhadap Dokumen Spesifikasi Produk, penyimpangan atau perubahan terencana dan tiap pemeriksaan atau uji tambahan sebagai konsekuensinya. Catatan bets hendaklah dilengkapi dan disahkan oleh personel berwenang menurut sistem mutu yang berlaku;
- b) kondisi produksi;
- c) status validasi dari fasilitas, proses dan metode;
- d) pemeriksaan kemasan akhir;
- e) bila relevan, hasil semua analisis atau uji yang dilakukan setelah barang diimpor;
- f) laporan stabilitas;
- g) sumber dan verifikasi kondisi penyimpanan dan pengangkutan;
- h) laporan audit tentang sistem mutu industri farmasi;
- i) dokumen yang menyatakan bahwa industri farmasi tersebut sudah mendapatkan izin untuk membuat obat uji klinik atau pembeding untuk ekspor oleh otoritas pengawas obat di negara pengekspor;
- j) bila relevan, ketentuan Izin Edar, standar CPOB yang digunakan dan verifikasi resmi tentang pemenuhan CPOB; dan
- k) semua faktor lain yang menurut Kepala Pemastian Mutu relevan dengan mutu bets.

Relevansi unsur tersebut di atas dipengaruhi oleh negara asal produk, industri farmasi pembuat produk, dan status izin edar produk (dengan atau tanpa izin edar, di Indonesia atau di negara lain) serta tahap pengembangan produk tersebut.

Sponsor hendaklah menjamin bahwa dalam pelulusan bets Kepala Pemastian Mutu memerhatikan bahwa unsur tersebut di atas konsisten dengan persyaratan yang ditetapkan. Lihat juga butir 43.

40. Bila obat uji klinik dibuat dan dikemas di tempat yang berbeda di bawah pengawasan Kepala Pemastian Mutu, persyaratan pembuatan hendaklah diikuti sebagaimana mestinya.
41. Bila diperbolehkan oleh peraturan setempat, pengemasan atau pelabelan dilakukan di tempat peneliti, atau di bawah pengawasan apoteker uji klinik atau sarjana kesehatan lain yang sesuai dengan peraturan yang berlaku, Kepala Pemastian Mutu tidak perlu mengesahkan aktivitas pengemasan atau pelabelan tersebut. Namun demikian sponsor bertanggung jawab menjamin semua aktivitas dilakukan dan didokumentasikan memadai menurut prinsip CPOB dan hendaklah meminta saran mengenai hal di atas dari Kepala Pemastian Mutu.

PENGIRIMAN

42. Obat uji klinik hendaklah tetap berada di bawah kendali Sponsor sampai setelah menyelesaikan prosedur sertifikasi dan pelulusan oleh Kepala Pemastian Mutu setelah memenuhi persyaratan yang relevan. Sponsor hendaklah memastikan bahwa rincian yang ditetapkan dalam permohonan uji klinik dan dipertimbangkan oleh Kepala Pemastian Mutu adalah konsisten yang pada akhirnya diterima Badan POM. Pengaturan yang sesuai untuk memenuhi persyaratan ini hendaklah ditetapkan. Secara praktis, Pengaturan ini dapat dilakukan sebaik-baiknya melalui proses pengendalian perubahan untuk Dokumen Spesifikasi Produk dan ditetapkan dalam Perjanjian Teknis antara Kepala Pemastian Mutu dan Sponsor.
Kedua langkah tersebut hendaklah dicatat dan disimpan dalam file uji klinik yang relevan yang dimiliki oleh atau atas nama sponsor.
43. Pengiriman obat uji klinik hendaklah dilakukan sesuai instruksi yang diberikan oleh atau atas nama sponsor yang tertera pada order pengiriman.
44. Prosedur penghapusan kode hendaklah tersedia untuk personel penanggung jawab yang ditunjuk sebelum obat uji klinik dikirim ke lokasi peneliti.

45. Inventaris rinci pengiriman yang dilakukan oleh industri farmasi atau importir hendaklah disimpan. Catatan inventaris hendaklah mencantumkan identitas penerima produk.
46. Pemindahan obat uji klinik dari satu tempat ke tempat uji klinik lain hendaklah merupakan suatu pengecualian. Pemindahan tersebut hendaklah diatur dalam prosedur tetap. Riwayat produk pada saat di luar kendali industri farmasi, misal melalui laporan pemantauan uji klinik dan catatan kondisi penyimpanan di tempat uji klinik asal hendaklah dikaji sebagai bagian dari penilaian kesesuaian produk untuk pemindahan dan saran dari Kepala Pemastian Mutu hendaklah diminta. Produk hendaklah dikembalikan ke industri farmasi atau industri lain yang telah disertifikasi, jika perlu untuk dilabel ulang dan, disertifikasi oleh Kepala Pemastian Mutu. Catatan hendaklah disimpan dan dijamin kemudahan ketertelusuran.

KELUHAN

47. Kesimpulan dari tiap investigasi yang dilaksanakan terkait keluhan yang mungkin timbul dari masalah mutu produk hendaklah didiskusikan antara industri farmasi atau importir dan sponsor (jika berbeda). Dalam hal ini hendaklah melibatkan Kepala Pemastian Mutu dan mereka yang bertanggung jawab dalam uji klinik bersangkutan untuk menilai setiap dampak potensial terhadap uji klinik pengembangan produk dan subjek uji klinik.

PENARIKAN DAN PENGEMBALIAN PRODUK

Penarikan Produk

48. Prosedur untuk menarik kembali obat uji klinik dan mendokumentasinya hendaklah disetujui oleh sponsor, bekerja sama dengan pihak pabrik atau importir jika berbeda. Peneliti dan pemantau hendaklah memahami kewajiban mereka sesuai yang tercantum dalam prosedur penarikan.
49. Sponsor hendaklah memastikan bahwa pemasok pembanding atau produk lain yang digunakan dalam uji klinik memiliki sistem untuk

mengomunikasikan kepada sponsor, untuk menarik produk yang dipasok.

Produk yang dikembalikan

50. Obat uji klinik hendaklah dikembalikan dalam kondisi yang disetujui seperti yang ditetapkan sponsor dan diuraikan dalam prosedur tertulis yang disetujui.
51. Obat uji klinik yang dikembalikan hendaklah diidentifikasi dengan jelas dan disimpan di area tersendiri dalam kondisi terkendali. Catatan stok produk kembalian hendaklah disimpan.

PEMUSNAHAN

52. Sponsor bertanggung jawab terhadap pemusnahan obat uji klinik yang tidak digunakan dan/atau dikembalikan. Obat uji klinik tidak boleh dimusnahkan sebelum mendapatkan persetujuan tertulis dari sponsor.
53. Jumlah pengiriman, penggunaan dan pemulihan obat yang diteliti hendaklah dicatat, direkonsiliasi dan diverifikasi oleh atau atas nama sponsor untuk tiap tempat uji klinik dan tiap periode uji. Pemusnahan obat uji klinik yang tidak digunakan hendaklah dilakukan di tiap tempat uji klinik atau setelah berakhirnya periode uji, setelah semua penyimpangan telah diinvestigasi dan dijelaskan secara memuaskan dan hasil rekonsiliasi diterima. Catatan kegiatan pemusnahan hendaklah dibuat sedemikian rupa sehingga semua tahap kegiatan dapat dipertanggungjawabkan. Catatan tersebut hendaklah disimpan oleh sponsor.
54. Hendaklah diberikan kepada sponsor sertifikat atau berita acara pemusnahan bertanggal bila dilakukan pemusnahan obat uji klinik. Dokumen tersebut hendaklah mengidentifikasi secara jelas, atau memudahkan ketertelusuran bets dan/atau nomor subjek uji klinik yang terlibat dan jumlah sebenarnya obat uji klinik yang dimusnahkan.

GLOSARIUM

Dokumen Spesifikasi Produk

Dokumen rujukan yang mengandung atau mengacu pada dokumen-dokumen yang berisi semua informasi yang diperlukan untuk menyusun instruksi tertulis rinci tentang pengolahan, pengemasan, pengujian laboratorium pengawasan mutu, pelulusan bets, dan pengiriman obat uji klinik.

Kegiatan Ketersamaran

Suatu prosedur agar satu atau lebih pelaku uji klinik tidak mengetahui pengobatan mana yang diberikan kepada setiap subjek uji klinik. Tersamar-tunggal biasanya berarti subjek yang tidak tahu, dan tersamar-ganda biasanya berarti subjek, peneliti, monitor, dan terkadang, pengolah data tidak mengetahui pengobatan yang diterima setiap subjek.

Dalam obat yang diteliti, kegiatan ketersamaran berarti penyamaran identitas produk yang disengaja sesuai dengan petunjuk sponsor. Kegiatan ketidaktersamaran berarti pengungkapan identitas produk yang samar.

Obat Uji Klinik

Suatu bentuk sediaan obat farmasetik dari suatu bahan aktif atau plasebo yang sedang diteliti atau digunakan sebagai pembanding dalam suatu uji klinik, termasuk suatu produk yang sudah dipasarkan jika digunakan atau diproduksi (diformulasi atau dikemas) dengan cara yang berbeda dari bentuk yang telah disetujui, atau jika digunakan untuk suatu indikasi yang belum disetujui, atau jika digunakan untuk mendapatkan informasi lebih lanjut mengenai suatu penggunaan yang telah disetujui.

Order

Instruksi untuk memproses, mengemas dan/atau mengirimkan sejumlah unit obat uji klinik.

Peneliti

Seseorang yang bertanggung jawab atas pelaksanaan uji klinik di suatu tempat uji klinik. Jika suatu uji klinik dilaksanakan oleh suatu tim di suatu tempat uji klinik, peneliti adalah pemimpin yang bertanggung jawab dari tim tersebut dan disebut Peneliti Utama.

Pengacakan

Proses alokasi subjek uji klinik klinik pada kelompok obat yang diteliti atau kelompok pembanding dengan memberikan peluang (*chance*) yang sama dalam menentukan alokasi tersebut untuk mengurangi bias.

Pengacakan Kode

Daftar identifikasi terhadap perlakuan yang telah diberikan untuk tiap subjek dari pengacakan yang telah ditetapkan.

Pengiriman

Proses pengemasan untuk pengiriman dan proses pengiriman produk yang dipesan untuk uji klinik.

Produk pembanding

Produk yang masih dalam pengembangan atau produk yang telah dipasarkan (kontrol aktif) atau plasebo, yang digunakan sebagai pembanding dalam uji klinik.

Produsen / importir Obat yang Diteliti

Setiap pemilik otorisasi untuk melakukan pembuatan/importasi.

Uji klinik

Pengujian pada subjek manusia yang bertujuan untuk menemukan atau memverifikasi efek klinik farmakologis dan/atau farmakodinamis dari suatu obat yang diteliti dan/atau untuk mengidentifikasi reaksi merugikan dari produk investigasi dan/atau untuk mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dari satu atau lebih obat yang diteliti dengan tujuan untuk menentukan keamanan dan/atau khasiatnya.

Sponsor

Perusahaan, institusi atau organisasi yang bertanggung jawab untuk memprakarsai, mengelola, dan/atau membiayai suatu uji klinik.

ANEKS 7**SISTEM KOMPUTERISASI****PRINSIP**

Aneks ini berlaku untuk semua bentuk sistem komputerisasi yang digunakan sebagai bagian dari kegiatan yang diatur CPOB. Sistem komputerisasi adalah seperangkat komponen perangkat lunak dan perangkat keras yang bersama-sama melakukan fungsi-fungsi tertentu.

Aplikasi hendaklah divalidasi; Infrastruktur *IT* hendaklah dikualifikasi. Penggantian operasi manual oleh sistem komputerisasi tidak boleh mengakibatkan penurunan kualitas produk, kendali proses atau Pemastian Mutu. Tidak boleh terjadi peningkatan risiko menyeluruh terhadap proses.

UMUM

1. Manajemen Risiko

Manajemen risiko hendaklah diterapkan sepanjang siklus hidup sistem komputerisasi dengan memerhatikan keamanan pasien, integritas data dan kualitas produk. Sebagai bagian dari sistem manajemen risiko, keputusan mengenai tingkat validasi dan pengendalian integritas data hendaklah berdasarkan sebuah penilaian risiko yang benar dan terdokumentasi dari sistem komputerisasi.

2. Personel

Hendaklah diciptakan kerja sama yang erat antara semua personel terkait seperti Pemilik Proses, Pemilik Sistem, Personel Berwenang dan *IT*. Semua personel hendaklah memiliki kualifikasi yang tepat, tingkat akses dan tanggung jawab yang ditetapkan untuk melaksanakan tugas mereka.

3. Pemasok dan Penyedia Jasa

- 3.1 Bila pihak ketiga (misal pemasok, penyedia jasa) digunakan misal untuk menyediakan, menginstalasi, mengonfigurasi, mengintegrasikan, memvalidasi, memelihara (misal melalui akses jarak jauh), memodifikasi atau menyimpan sistem yang terkomputerisasi atau layanan terkait atau untuk pemrosesan data,

perjanjian formal hendaklah tersedia antara industri farmasi dan pihak ketiga mana pun, dan perjanjian ini hendaklah mencakup pernyataan yang jelas tentang tanggung jawab pihak ketiga. Bagian *IT* hendaklah memiliki tanggung jawab yang setara.

- 3.2 Kompetensi dan keandalan pemasok merupakan faktor kunci saat memilih produk atau penyedia layanan. Kebutuhan audit hendaklah didasarkan pada penilaian risiko.
- 3.3 Dokumentasi yang disertakan dengan produk *commercial off-the-shelf* hendaklah dikaji oleh Pengguna Berwenang untuk memastikan bahwa persyaratan pengguna terpenuhi.
- 3.4 Sistem mutu dan informasi audit yang berkaitan dengan pemasok atau pengembang perangkat lunak dan sistem yang diterapkan hendaklah tersedia bagi inspektur berdasarkan permintaan.

FASE PROYEK

4. Validasi
 - 4.1 Dokumentasi dan laporan validasi hendaklah mencakup langkah-langkah yang relevan dalam siklus hidup. Industri farmasi hendaklah dapat menjustifikasi standar mereka, protokol, kriteria keberterimaan, prosedur dan catatan berdasarkan penilaian risiko mereka.
 - 4.2 Dokumentasi validasi hendaklah mencakup catatan pengendalian perubahan (jika ada) dan laporan tiap penyimpangan yang diamati selama proses validasi.
 - 4.3 Daftar termutakhir semua sistem yang relevan dan fungsionalitas CPOB mereka (persediaan) hendaklah tersedia.
 - 4.4 Untuk sistem kritis, deskripsi sistem termutakhir yang merinci pengaturan fisik dan *logical*, aliran data dan *interfaces* dengan sistem atau proses lain, prasyarat perangkat keras dan perangkat lunak, dan tindakan pengamanan hendaklah tersedia.

- 4.5 Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP) hendaklah menguraikan fungsi sistem komputerisasi yang diperlukan dan didasarkan pada penilaian risiko terdokumentasi dan dampak terhadap CPOB. Kebutuhan pengguna hendaklah dapat ditelusuri sepanjang siklus hidup.
- 4.6 Pengguna Berwenang hendaklah menjalankan semua langkah yang dibutuhkan untuk memastikan bahwa sistem telah dikembangkan menurut Sistem Mutu Industri Farmasi yang tepat. Pemasok hendaklah dinilai dengan tepat.
- 4.7 Untuk validasi sistem komputerisasi yang dibuat berdasarkan pesanan atau sistem yang disesuaikan dengan kebutuhan hendaklah tersedia proses yang memastikan penilaian formal dan pelaporan kualitas dan kinerja untuk semua tahap siklus-hidup sistem.
- 4.8 Bukti metode uji dan skenario uji yang sesuai hendaklah tersedia. Limit parameter sistem (proses), limit data dan penanganan kesalahan hendaklah dipertimbangkan secara khusus. Perangkat uji otomatis dan lingkungan uji hendaklah memiliki penilaian yang memadai dan terdokumentasi.
- 4.9 Jika data dipindahkan ke format atau sistem data lain, validasi hendaklah mencakup pengecekan bahwa data tidak berubah nilainya dan/atau makna selama proses pemindahan tersebut.

FASE OPERASIONAL

5. Data

Sistem komputerisasi yang menukar data secara elektronik dengan sistem lain hendaklah mencakup *built-in checks* yang tepat untuk pemasukan dan pemrosesan data yang benar dan aman demi minimalisasi risiko.

6. Pemeriksaan Akurasi

Untuk data penting yang dimasukkan secara manual hendaklah dilakukan pemeriksaan tambahan terhadap keakuratan data. Pemeriksaan ini dapat dilakukan oleh operator kedua atau dengan cara elektronik yang tervalidasi. Kekritisannya dan konsekuensi potensial data yang keliru atau

salah pemasukan ke sistem hendaklah menjadi bagian dari kajian manajemen risiko.

7. Penyimpanan Data

7.1 Data hendaklah diamankan baik secara fisik maupun elektronik terhadap kerusakan. Data tersimpan hendaklah diperiksa terhadap aksesibilitas, keterbacaan dan akurasi. Akses ke data hendaklah dijamin selama periode penyimpanan.

7.2 *Back-up* data yang relevan hendaklah dilakukan secara teratur. Integritas dan akurasi data *back-up* dan kemampuan untuk mengembalikan data hendaklah diperiksa selama validasi dan dipantau secara berkala.

8. Cetakan

8.1 Hendaklah memungkinkan untuk mendapatkan salinan jelas dari data yang tersimpan secara elektronik.

8.2 Untuk catatan pendukung pelulusan bets, sistem hendaklah memungkinkan perolehan cetakan dengan indikasi yang menunjukkan bila ada perubahan sejak pemasukan data asli.

9. *Audit Trails*

Berdasarkan penilaian risiko hendaklah dipertimbangkan membangun sistem yang memuat catatan data yang diubah atau dihapus (sistem *audit trail*). Perubahan atau penghapusan data terkait CPOB hendaklah didokumentasikan. *Audit trail* hendaklah tersedia dan dapat dikonversi ke format yang dapat dipahami secara umum dan dikaji secara berkala.

10. Manajemen Perubahan dan Konfigurasi

Setiap perubahan pada sistem komputerisasi termasuk konfigurasi sistem hendaklah hanya dilakukan secara terkendali sesuai prosedur yang ditetapkan.

11. Evaluasi berkala

Sistem komputerisasi hendaklah dievaluasi secara berkala untuk memastikan bahwa sistem tersebut tetap berada dalam status tervalidasi dan memenuhi ketentuan CPOB. Evaluasi tersebut hendaklah mencakup, di mana diperlukan, rentang fungsionalitas saat ini, catatan penyimpangan, insiden, masalah, riwayat pemuktahiran (*upgrade*), kinerja, keandalan, keamanan dan laporan status validasi.

12. Keamanan

12.1 Kontrol fisik dan/atau *logical controls* hendaklah tersedia untuk membatasi akses terhadap sistem komputerisasi kepada personel yang berwenang. Metode yang tepat untuk mencegah pihak yang tidak berwenang masuk ke sistem dapat mencakup penggunaan kunci, kartu pas, kode pribadi dengan kata sandi, biometrik, akses terbatas ke peralatan komputer dan area penyimpanan data.

12.2 Tingkat pengendalian keamanan tergantung pada kekritisian sistem komputerisasi.

12.3 Penciptaan, perubahan, dan pembatalan otorisasi akses hendaklah dicatat.

12.4 Sistem manajemen data dan dokumen hendaklah dirancang untuk mencatat identitas operator yang masuk, mengubah, mengonfirmasikan atau menghapus data termasuk tanggal dan waktu.

13. Manajemen Insiden

Semua insiden, tidak hanya kegagalan sistem dan kesalahan data, hendaklah dilaporkan dan dinilai. Akar penyebab insiden kritis hendaklah diidentifikasi dan menjadi dasar Tindakan Korektif - Tindakan Pencegahan (TKTP).

14. Tanda Tangan Elektronik

Catatan elektronik dapat ditandatangani secara elektronik. Tanda tangan elektronik hendaklah:

- a) memiliki nilai yang sama seperti tanda tangan manual dalam lingkungan perusahaan;
- b) secara permanen terhubung dengan masing-masing catatan; dan
- c) dilengkapi waktu dan tanggal pelaksanaan.

15. Pelulusan Bets

Jika sistem komputerisasi digunakan untuk mencatat sertifikat dan pelulusan bets, sistem tersebut hanya boleh mengizinkan personel berwenang (sesuai dengan tahapan proses) untuk menyertifikasi pelulusan bets. Sistem hendaklah secara jelas mengidentifikasi dan mencatat personel yang meluluskan atau menyertifikasi bets. Hal ini hendaklah dilakukan dengan menggunakan tanda tangan elektronik.

16. Keberlanjutan Bisnis

Untuk ketersediaan sistem komputerisasi yang mendukung proses kritis, pengaturan hendaklah dibuat untuk memastikan kesinambungan dukungan bagi proses tersebut jika terjadi kerusakan sistem (misal menggunakan sistem manual atau alternatif). Waktu yang dibutuhkan untuk menerapkan pengaturan alternatif hendaklah didasarkan pada risiko dan kesesuaian untuk sistem tertentu dan proses bisnis yang didukungnya. Pengaturan ini hendaklah didokumentasikan dan diuji secara memadai.

17. Pengarsipan

Data dapat diarsipkan. Data tersebut hendaklah diperiksa untuk aksesibilitas, keterbacaan dan integritas. Jika perubahan yang relevan dilakukan terhadap sistem (misal peralatan komputer atau program), kemampuan untuk mengambil data hendaklah dijamin dan diuji.

GLOSARIUM

Aplikasi

Perangkat lunak terpasang pada "*platform*"/perangkat keras tertentu yang menyediakan fungsionalitas spesifik.

Berdasarkan pesanan/sistem yang disesuaikan pada kebutuhan

Sistem komputerisasi yang didesain secara individual disesuaikan dengan proses bisnis yang spesifik.

Commercial off the shelf software (COTS)

Perangkat lunak yang tersedia secara komersial, di mana kesesuaian penggunaannya dibuktikan melalui spectrum yang luas dari para pengguna.

Infrastruktur IT

Perangkat keras dan perangkat lunak seperti perangkat lunak jaringan dan sistem operasi, yang memungkinkan aplikasi berfungsi.

Pemilik proses

Personel yang bertanggung jawab atas proses bisnis.

Pemilik sistem

Personel yang bertanggung jawab atas ketersediaan, dan pemeliharaan sistem komputerisasi dan untuk keamanan data yang ada pada sistem itu.

Pihak ketiga

Pihak yang tidak dikelola secara langsung oleh pemegang izin edar dan / atau izin impor.

Siklus hidup

Seluruh fase dalam keberadaan sistem mulai dari kebutuhan awal sampai akhir penggunaan termasuk desain, spesifikasi, pemrograman, pengujian, instalasi, operasi, dan pemeliharaan.

ANEKS 8

CARA PEMBUATAN BAHAN BAKU AKTIF OBAT YANG BAIK

BAB 1

PENDAHULUAN

Tujuan

Aneks ini ditujukan untuk memberikan panduan mengenai Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik (CPBBAOB) menurut sistem yang sesuai untuk mengelola mutu. Aneks ini juga digunakan untuk membantu memastikan bahwa Bahan Aktif Obat (BAO) memenuhi persyaratan mutu dan kemurnian yang diklaim atau sifat yang dimilikinya.

Pada Aneks ini istilah “pembuatan” mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi dari BAO dan pengawasan terkait. Pada Aneks ini, istilah “hendaklah” menyatakan rekomendasi yang diharapkan untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut aneks lain yang relevan dengan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.

Aneks ini secara keseluruhan tidak mencakup aspek keselamatan kerja bagi personel yang terlibat dalam pembuatan, demikian juga aspek perlindungan lingkungan. Pengawasan tersebut adalah bagian tanggung jawab dari pabrik pembuat dan diatur oleh perundang-undangan nasional.

Aneks ini tidak ditujukan untuk menetapkan persyaratan registrasi atau memodifikasi persyaratan farmakope dan tidak memengaruhi kewenangan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) untuk menetapkan persyaratan registrasi terkait BAO dalam konteks wewenang untuk memberikan ijin edar/ijin pembuatan. Seluruh komitmen terhadap dokumen registrasi harus dipenuhi.

Ruang Lingkup

Aneks ini berlaku untuk pembuatan BAO yang digunakan sebagai produk obat untuk manusia. Aneks ini juga berlaku untuk pembuatan BAO steril hanya sampai pada tahap akhir sebelum BAO dibuat steril. Sterilisasi dan proses

aseptik untuk mendapatkan BAO steril tidak dicakup dalam Aneks ini, namun hendaklah dilakukan sesuai dengan CPOB termasuk Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Aneks ini mencakup BAO yang dibuat dengan cara sintesis kimia, ekstraksi, kultur jaringan/fermentasi, perolehan kembali atau kombinasi apa pun dari proses tersebut. Panduan spesifik untuk BAO yang dibuat dengan kultur jaringan/fermentasi dijelaskan dalam Bab 18 Pedoman Spesifik untuk BAO yang Dibuat dengan Kultur Sel/Fermentasi.

Aneks ini tidak mencakup darah utuh dan plasma karena Aneks 5 Pembuatan Produk dari Darah atau Plasma Manusia menjelaskan persyaratan rinci untuk pengambilan dan pengujian darah. Namun, Aneks ini mencakup BAO yang dibuat dengan menggunakan darah atau plasma sebagai bahan awal. Sebagai tambahan, Aneks ini tidak berlaku untuk produk ruahan yang dikemas, namun berlaku untuk seluruh bahan awal aktif lain yang belum dijelaskan pada Aneks 2 Pembuatan Bahan dan Produk Biologi Untuk Penggunaan Manusia, Aneks 3 Pembuatan Gas Medisinal dan Aneks 9 Pembuatan Radiofarmaka yang mencakup pedoman tambahan untuk jenis BAO tertentu dapat ditemukan.

Bab 19 BAO yang Digunakan dalam Uji Klinik berisi panduan yang hanya berlaku untuk pembuatan BAO yang digunakan untuk pembuatan obat uji klinik.

Pabrik pembuat hendaklah menetapkan dan mendokumentasikan landasan untuk tahap permulaan produksi BAO. Untuk proses sintesis, hal ini dikenal sebagai tahap “bahan awal BAO” mulai digunakan dalam proses. Untuk proses lain (misalnya fermentasi, ekstraksi, purifikasi dan lain sebagainya) landasan ini hendaklah ditetapkan berdasarkan kasus demi kasus. Tabel 1 adalah panduan untuk tahap di mana lazimnya bahan awal BAO mulai digunakan dalam proses.

Mulai tahap ini sampai seterusnya CPBBAOB, sesuai yang ditetapkan dalam Aneks ini, hendaklah diterapkan pada tahap pembuatan produk antara dan/atau BAO. Hal ini termasuk validasi tahap proses kritis yang ditetapkan berdasarkan dampak terhadap mutu BAO. Namun, hendaklah dicatat fakta bahwa validasi tahap proses yang dipilih oleh pabrik pembuat tidak selalu terbatas pada tahap kritis.

Panduan dalam dokumen ini lazimnya diterapkan pada langkah yang ditunjukkan dengan warna abu-abu dalam Tabel 1. Hal ini tidak berarti bahwa semua langkah yang ditunjukkan harus dilaksanakan. Kepatuhan penerapan CPBBAOB pada pembuatan BAO hendaklah meningkat sejalan dengan proses sejak tahap awal pembuatan BAO sampai tahap akhir, purifikasi dan pengemasan. Proses fisik BAO, misal granulasi, penyalutan atau manipulasi fisik dari ukuran partikel (misal penghalusan, mikronisasi) hendaklah dilakukan setidaknya sesuai standar pedoman ini. Pedoman CPBBAOB tidak berlaku untuk tahapan sebelum bahan awal BAO yang ditetapkan mulai digunakan.

Tabel 1: Aplikasi untuk Pedoman Pembuatan BAO

Jenis Pembuatan	Penerapan ankes ini pada tahap (ditunjukkan dengan warna abu-abu) yang digunakan pada jenis pembuatan ini				
	Produksi Bahan Awal BAO	Pemasukan bahan awal BAO ke dalam proses	Produksi produk antara	Isolasi dan Purifikasi	Proses fisis dan pengemasan
Pembuatan Kimiawi					
BAO yang berasal dari hewan	Pengumpulan organ, cairan atau jaringan	Pemotongan, pencampuran, dan/atau proses inisial/awal	Pemasukan bahan awal BAO ke dalam proses	Isolasi dan pemurnian	Proses fisis dan pengemasan
BAO yang diekstrak dari tanaman	Pengumpulan tanaman	Pemotongan dan ekstraksi awal/inisial	Pemasukan bahan awal BAO ke dalam proses	Isolasi dan pemurnian	Proses fisis dan pengemasan
Herbal hasil Ekstrak yang digunakan sebagai BAO	Pengumpulan tanaman	Pemotongan dan ekstraksi awal/inisial		Ekstraksi lanjutan	Proses fisis dan pengemasan
BAO yang mengandung potonga/irisasi atau serbuk herbal	Pengumpulan tanaman dan/atau penanaman dan panen	Pemotongan/pengirisasi			Proses fisis dan pengemasan
Bioteknologi: Fermentasi/kultur sel	Pengadaan bank sel induksi dan bank sel kerja	Perawatan bank sel kerja	Kultur sel dan/atau fermentasi	Isolasi dan pemurnian	Proses fisis dan pengemasan
Fermentasi "klasik" untuk memproduksi BAO	Pengadaan bank sel	Perawatan bank sel	Pemasukan sel ke dalam fermentasi	Isolasi dan pemurnian	Proses fisis dan pengemasan



BAB 2**MANAJEMEN MUTU****Prinsip**

- 2.1 Mutu hendaklah menjadi tanggung jawab seluruh personel yang terlibat dalam pembuatan.
- 2.2 Tiap pabrik pembuat hendaklah mengadakan, mendokumentasikan dan menerapkan sistem yang efektif untuk mengelola mutu yang melibatkan partisipasi aktif manajemen dan personel pembuatan yang tepat.
- 2.3 Sistem untuk mengelola mutu hendaklah mencakup struktur organisasi, prosedur, proses dan sumber daya serta kegiatan yang dibutuhkan untuk memastikan keyakinan bahwa BAO akan memenuhi spesifikasi yang dimaksud dalam hal mutu dan kemurnian. Semua kegiatan yang berkaitan dengan mutu hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan.
- 2.4 Hendaklah terdapat suatu unit mutu yang independen dari produksi dan memenuhi tanggung jawab pemastian mutu dan pengawasan mutu. Dalam hal ini unit pemastian mutu dan pengawasan mutu dapat dalam bentuk terpisah atau perorangan atau kelompok, tergantung dari ukuran dan struktur organisasi.
- 2.5 Personel yang berwenang untuk meluluskan produk antara dan BAO hendaklah ditentukan.
- 2.6 Seluruh kegiatan yang berkaitan dengan mutu hendaklah dicatat pada saat kegiatan tersebut dilakukan.
- 2.7 Tiap penyimpangan dari prosedur yang telah ditetapkan hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan. Penyimpangan kritis hendaklah diselidiki dan penyelidikan serta kesimpulannya hendaklah didokumentasikan.

- 2.8 Tidak boleh ada bahan diluluskan atau digunakan sebelum evaluasi lengkap dengan hasil memuaskan oleh unit mutu kecuali terdapat sistem yang tepat yang memungkinkan untuk penggunaan semacam itu (misal pelulusan dalam status karantina seperti yang dijelaskan pada Butir 10.3 atau penggunaan bahan baku atau produk antara sambil menunggu penyelesaian evaluasi).
- 2.9 Hendaklah tersedia prosedur untuk memberitahukan secara tepat waktu kepada manajemen penanggung jawab sehubungan dengan inspeksi oleh Badan POM, defisiensi CPBBAOB yang serius, cacat produk dan tindakan yang terkait (misal keluhan yang berhubungan dengan mutu, penarikan produk, tindakan oleh Badan POM dan lain-lain).

Tanggung Jawab Unit Mutu

- 2.10 Unit mutu hendaklah dilibatkan dalam semua hal yang berkaitan dengan mutu.
- 2.11 Unit mutu hendaklah mengkaji dan menyetujui semua dokumen yang berkaitan dengan mutu.
- 2.12 Tanggung jawab utama unit mutu yang independen tidak boleh didelegasikan. Tanggung jawab tersebut hendaklah dijelaskan secara tertulis dan hendaklah mencakup namun tidak perlu terbatas pada:
- a. meluluskan atau menolak BAO.
Meluluskan atau menolak produk antara untuk penggunaan di luar pengawasan perusahaan pembuat;
 - b. mengadakan suatu sistem untuk meluluskan atau menolak bahan baku, produk antara, bahan pengemas dan label;
 - c. mengkaji catatan bets produksi dan catatan laboratorium pengawasan mutu yang telah selesai terutama pada tahap proses kritis sebelum pelulusan BAO untuk distribusi;
 - d. memastikan bahwa penyimpangan kritis diselidiki dan diselesaikan;
 - e. menyetujui semua spesifikasi dan prosedur produksi induk;

- f. menyetujui semua prosedur yang berdampak terhadap mutu produk antara atau BAO;
- g. memastikan audit internal (inspeksi diri) dilakukan;
- h. menyetujui pabrik pembuat produk antara dan BAO berdasarkan kontrak;
- i. menyetujui perubahan yang berpotensi memengaruhi mutu produk antara atau BAO;
- j. mengkaji dan menyetujui protokol dan laporan validasi;
- k. memastikan bahwa keluhan yang berkaitan dengan mutu diselidiki dan diselesaikan;
- l. memastikan bahwa sistem yang efektif digunakan untuk perawatan dan kalibrasi peralatan kritis;
- m. memastikan bahwa bahan diuji dengan tepat dan hasil uji dilaporkan;
- n. memastikan ketersediaan data stabilitas yang sesuai untuk mendukung pengujian ulang atau tanggal kedaluwarsa dan kondisi penyimpanan BAO dan/atau produk antara; dan
- o. melakukan pengkajian mutu produk (seperti yang didefinisikan pada Butir 2.16 – 2.17).

Tanggung Jawab untuk Aktivitas Produksi

- 2.13 Tanggung jawab untuk kegiatan produksi hendaklah diuraikan secara tertulis dan hendaklah mencakup namun tidak perlu terbatas pada:
- a) menyiapkan, mengkaji, mengesahkan dan mendistribusikan instruksi (catatan bets) untuk produksi produk antara atau BAO sesuai prosedur tertulis;
 - b) memproduksi BAO dan, bila perlu, produk antara sesuai instruksi (catatan bets) yang telah disetujui sebelumnya;
 - c) mengkaji semua catatan bets produksi dan memastikan bahwa catatan tersebut telah lengkap dan ditandatangani;
 - d) memastikan bahwa semua penyimpangan produksi dilaporkan dan dievaluasi serta penyimpangan kritis diselidiki dan kesimpulan dicatat;
 - e) memastikan bahwa fasilitas produksi telah bersih dan bila perlu didisinfeksi;

- f) memastikan bahwa kalibrasi yang dibutuhkan dilaksanakan dan catatannya disimpan;
- g) memastikan bahwa bangunan-fasilitas serta peralatan dirawat dan catatan disimpan;
- h) memastikan bahwa protokol dan laporan validasi dikaji dan disetujui;
- i) mengevaluasi usulan perubahan produk, proses atau peralatan; dan
- j) memastikan bahwa fasilitas dan peralatan baru dan, bila perlu, peralatan hasil modifikasi telah dikualifikasi.

Audit Internal (Inspeksi Diri)

- 2.14 Dalam rangka memverifikasi pemenuhan terhadap persyaratan CPBBAOB hendaklah dilakukan audit internal secara berkala sesuai jadwal yang telah disetujui.

- 2.15 Temuan audit dan tindakan perbaikan hendaklah didokumentasikan serta disampaikan kepada manajemen penanggungjawab perusahaan untuk menjadi perhatiannya. Tindakan perbaikan yang telah disetujui hendaklah diselesaikan secara tepat waktu dan efektif.

Pengkajian Mutu Produk

- 2.16 Pengkajian mutu BAO secara berkala hendaklah dilaksanakan dengan tujuan untuk memverifikasi konsistensi proses. Pengkajian ini hendaklah dilaksanakan tiap tahun dan didokumentasikan serta hendaklah mencakup paling sedikit:
 - a. pengkajian hasil pengawasan- selama-proses yang kritis;
 - b. pengkajian semua bets yang gagal memenuhi spesifikasi yang ditetapkan;
 - c. pengkajian semua penyimpangan kritis atau ketidaksesuaian dan penyelidikan terkait;
 - d. pengkajian tiap perubahan yang dilakukan terhadap proses atau metode analisis;
 - e. pengkajian hasil program pemantauan stabilitas;
 - f. pengkajian produk kembalian, keluhan dan penarikan produk terkait mutu; dan

g. pengkajian apakah tindakan perbaikan telah memadai.

2.17 Hasil pengkajian tersebut hendaklah dievaluasi dan dibuat penilaian apakah tindakan perbaikan atau validasi ulang perlu dilakukan. Alasan untuk tindakan perbaikan tersebut hendaklah didokumentasikan. Tindakan perbaikan yang disetujui hendaklah diselesaikan secara tepat waktu dan efektif.

BAB 3

PERSONALIA

Kualifikasi Personel

- 3.1 Hendaklah tersedia personel dalam jumlah yang cukup, terqualifikasi dengan pendidikan, pelatihan dan/atau pengalaman yang tepat untuk melakukan dan mengawasi pembuatan produk antara dan BAO.
- 3.2 Tanggung jawab seluruh personel yang terlibat dalam pembuatan produk antara dan BAO hendaklah ditetapkan secara tertulis.
- 3.3 Pelatihan hendaklah dilakukan secara berkala oleh personel yang terqualifikasi dan hendaklah meliputi, minimal, kegiatan tertentu yang dilakukan karyawan dan aspek CPBBAOB yang berkaitan dengan fungsi karyawan tersebut. Catatan pelatihan hendaklah disimpan. Pelatihan hendaklah dinilai secara berkala.

Higiene Perorangan

- 3.4 Personel hendaklah menerapkan sanitasi yang baik dan kebiasaan sehat.
- 3.5 Personel hendaklah mengenakan pakaian bersih dan sesuai untuk kegiatan pembuatan di mana mereka terlibat dan bila perlu, pakaian ini hendaklah diganti. Pakaian pelindung tambahan, seperti penutup kepala, wajah, tangan dan lengan hendaklah dikenakan jika diperlukan, untuk melindungi produk antara dan BAO dari kontaminasi.

- 3.6 Personel hendaklah menghindari kontak langsung dengan produk antara atau BAO.
- 3.7 Merokok, makan, minum, mengunyah dan menyimpan makanan hendaklah dibatasi pada area tertentu yang telah ditetapkan yang terpisah dari area pembuatan.
- 3.8 Personel yang menderita penyakit infeksi atau memiliki luka terbuka pada permukaan yang terpapar di tubuh tidak boleh melaksanakan kegiatan yang dapat memengaruhi mutu BAO. Tiap personel yang kapanpun terlihat (melalui baik pemeriksaan medis maupun pengamatan supervisor) memiliki tanda-tanda sakit atau luka terbuka hendaklah tidak dilibatkan dalam kegiatan di mana kondisi kesehatan dapat merugikan mutu BAO sampai kondisinya pulih atau personel medis yang berkualifikasi memutuskan bahwa keterlibatan personel tersebut tidak akan membahayakan keamanan atau mutu BAO.

Konsultan

- 3.9 Konsultan yang memberikan konsultasi untuk pembuatan dan pengawasan produk antara atau BAO hendaklah memiliki pendidikan, pelatihan dan pengalaman atau kombinasi dari yang di atas untuk memberikan konsultasi di bidang mana mereka ditugaskan.
- 3.10 Catatan mengenai nama, alamat, kualifikasi dan jenis pelayanan yang disediakan oleh konsultan tersebut hendaklah disimpan.

BAB 4

BANGUNAN DAN FASILITAS

Desain dan Konstruksi

- 4.1 Bangunan dan fasilitas yang digunakan untuk pembuatan produk antara dan BAO hendaklah berlokasi, didesain dan dikonstruksikan untuk memudahkan pembersihan, perawatan dan kegiatan agar sesuai dengan tipe dan tahap pembuatan. Fasilitas hendaklah juga didesain untuk meminimalisasi potensi kontaminasi. Jika spesifikasi mikrobiologis telah ditetapkan untuk produk antara atau BAO, fasilitas hendaklah juga

didesain untuk membatasi paparan ke kontaminan mikrobiologis yang tidak diharapkan sebagaimana seharusnya.

- 4.2 Bangunan dan fasilitas hendaklah memiliki ruang yang cukup untuk penempatan peralatan dan bahan secara teratur untuk mencegah campur-baur dan kontaminasi.
- 4.3 Apabila peralatan tersebut (contoh sistem tertutup atau contained) memberikan proteksi yang cukup terhadap bahan, peralatan tersebut dapat ditempatkan diluar ruangan.
- 4.4 Alur bahan dan personel di dalam bangunan atau fasilitas hendaklah didesain untuk mencegah campur- baur atau kontaminasi.
- 4.5 Hendaklah ada area yang ditetapkan atau sistem pengendalian lain untuk kegiatan berikut:
 - a. penerimaan, identifikasi, pengambilan sampel dan karantina bahan yang datang, penundaan pelulusan atau penolakan;
 - b. karantina sebelum pelulusan atau penolakan produk antara atau BAO;
 - c. pengambilan sampel produk antara dan BAO;
 - d. penyimpanan bahan yang ditolak sebelum disposisi selanjutnya (misal: pengembalian, pengolahan ulang atau pemusnahan);
 - e. penyimpanan bahan yang diluluskan;
 - f. kegiatan produksi;
 - g. kegiatan pengemasan dan pemberian label; dan
 - h. kegiatan laboratorium
- 4.6 Fasilitas toilet dan pencucian bersih yang cukup jumlahnya hendaklah disediakan untuk personel. Fasilitas pencucian tersebut hendaklah dilengkapi dengan air panas dan air dingin sesuai dengan kebutuhan, sabun atau deterjen, udara pengering atau handuk sekali pakai. Fasilitas pencucian dan toilet hendaklah terpisah dari area pembuatan tetapi mudah dicapai. Fasilitas yang cukup jumlahnya untuk mandi dan/atau ganti baju hendaklah disediakan, bila diperlukan.

- 4.7 Area/kegiatan laboratorium lazimnya hendaklah dipisahkan dari area produksi. Beberapa area laboratorium, khususnya yang digunakan untuk pengawasan-selama-proses dapat ditempatkan di area produksi, dengan pertimbangan bahwa kegiatan proses produksi tidak berdampak merugikan terhadap akurasi pengukuran laboratorium dan demikian juga laboratorium serta kegiatannya tidak berdampak merugikan terhadap proses produksi atau produk antara atau BAO.

Sarana Penunjang

- 4.8 Semua sarana penunjang yang dapat memengaruhi mutu produk (misal uap panas, gas, udara bertekanan dan sistem tata udara) hendaklah dikualifikasi dan dipantau sebagaimana seharusnya dan hendaklah diambil tindakan bila batas dilampaui. Gambar teknik sistem penunjang hendaklah tersedia.
- 4.9 Sistem ventilasi, filtrasi dan pembuangan udara yang memadai hendaklah tersedia, di mana diperlukan. Sistem tersebut hendaklah didesain dan dikonstruksikan untuk meminimalisasi risiko kontaminasi dan kontaminasi silang serta hendaklah mencakup peralatan untuk pengendalian tekanan udara, mikroorganisme (bila diperlukan), debu, kelembaban dan suhu, sebagaimana seharusnya sesuai tahap pembuatan. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada area di mana BAO terpapar ke lingkungan.
- 4.10 Jika udara diresirkulasi ke area produksi, hendaklah diambil tindakan yang tepat untuk mengendalikan risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.
- 4.11 Pemipaan yang dipasang secara permanen hendaklah diidentifikasi dengan benar. Hal ini dapat dicapai dengan mengidentifikasi masing-masing jalur, dokumentasi, sistem kendali komputer atau dengan alternatif lain. Pemipaan hendaklah ditempatkan untuk menghindari risiko kontaminasi produk antara atau BAO.
- 4.12 Drainase hendaklah memiliki ukuran yang memadai dan hendaklah dilengkapi dengan *air break* atau alat yang sesuai untuk mencegah aliran balik, sebagaimana seharusnya.

Air

- 4.13 Air yang digunakan untuk proses pembuatan BAO hendaklah ditunjukkan kesesuaiannya dengan tujuan penggunaannya.
- 4.14 Kecuali ada justifikasi lain, air untuk proses hendaklah minimal memenuhi persyaratan *World Health Organization (WHO)* untuk mutu air minum.
- 4.15 Apabila air minum tidak memenuhi persyaratan untuk menjamin mutu BAO dan dibutuhkan spesifikasi mutu air secara kimiawi dan/atau mikrobiologi yang lebih ketat, hendaklah ditetapkan spesifikasi yang sesuai untuk sifat fisika/kimiawi, angka mikroba total, organisme yang tidak diharapkan dan endotoksin.
- 4.16 Apabila air yang digunakan pada proses, diolah oleh pabrik pembuat untuk mencapai mutu yang ditetapkan, proses pengolahan hendaklah divalidasi dan dipantau dengan batas bertindak yang tepat.
- 4.17 Apabila pabrik pembuat BAO nonsteril baik bertujuan maupun mengklaim bahwa BAO tersebut sesuai untuk digunakan pada proses lanjutan untuk memproduksi obat (produk) steril, air yang digunakan untuk tahap isolasi dan pemurnian akhir hendaklah dipantau dan dikendalikan terhadap angka mikroba total, organisme yang tidak diharapkan dan endotoksin.

Containment

- 4.18 Area produksi yang didedikasikan, yang dapat mencakup fasilitas, unit pengendali udara dan/atau peralatan proses, hendaklah digunakan untuk produksi bahan dengan sensitivitas tinggi, misal golongan penisilin atau sefalosporin.

- 4.19 Area produksi yang didedikasikan hendaklah juga dipertimbangkan jika bahan yang bersifat infeksius atau mempunyai aktivitas farmakologis atau toksik tinggi digunakan (misal steroid tertentu atau agen anti-kanker sitotoksik) kecuali tersedia prosedur inaktivasi dan/atau pembersihan yang tervalidasi dan terpelihara.
- 4.20 Tindakan yang tepat hendaklah ditetapkan dan diterapkan untuk mencegah kontaminasi silang dari personel, bahan dan lain-lain yang berpindah dari satu area yang didedikasikan ke area lain.
- 4.21 Semua kegiatan produksi (termasuk penimbangan, penggilingan atau pengemasan) dari bahan sangat toksik nonbahan farmasi, misal herbisida dan pestisida, tidak boleh dilakukan dengan menggunakan bangunan dan/atau peralatan untuk memproduksi BAO. Penanganan dan penyimpanan bahan sangat toksik nonbahan farmasi tersebut hendaklah terpisah dari BAO.

Pencahayaan

- 4.22 Pencahayaan yang cukup hendaklah tersedia di semua area untuk memudahkan pembersihan, perawatan dan kegiatan yang benar.

Penanganan Limbah

- 4.23 Limbah cair, limbah padat dan limbah lain (misal: produk sampingan padat, cair atau gas hasil pembuatan) di- dan dari bangunan serta area sekitar hendaklah dibuang secara aman, tepat waktu dan bersih. Wadah dan/atau pipa untuk limbah hendaklah diidentifikasi secara jelas.

Sanitasi dan Perawatan

- 4.24 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan produk antara dan BAO hendaklah dipelihara dan diperbaiki dengan cara yang sesuai serta dijaga dalam kondisi bersih.
- 4.25 Prosedur tertulis hendaklah ditetapkan yang mencakup tanggung jawab sanitasi dan menjelaskan jadwal, metode dan peralatan pembersihan

serta bahan pembersih yang digunakan untuk pembersihan gedung dan fasilitas.

- 4.26 Jika diperlukan prosedur tertulis hendaklah ditetapkan untuk penggunaan bahan rodentisida, insektisida, fungisida, fumigasi, pembersih dan sanitasi untuk mencegah kontaminasi terhadap alat, bahan baku, bahan pengemas/label, produk antara dan BAO.

BAB 5

PERALATAN PROSES

Desain dan Konstruksi

- 5.1 Peralatan yang digunakan pada pembuatan produk antara dan BAO hendaklah memiliki desain yang sesuai dan ukuran yang memadai serta diletakkan sesuai dengan tujuan penggunaan, pembersihan, sanitasi (jika diperlukan) dan pemeliharaan.
- 5.2 Peralatan hendaklah dikonstruksikan sedemikian rupa sehingga permukaan yang bersentuhan dengan bahan baku, produk antara atau BAO tidak mengubah mutu produk antara dan BAO menjadi di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan.
- 5.3 Peralatan produksi hendaklah hanya digunakan dalam rentang operasional yang telah terqualifikasi.
- 5.4 Peralatan utama (misal: reaktor, tangki penyimpanan) dan jalur proses yang terpasang permanen yang digunakan selama produksi produk antara atau BAO hendaklah diidentifikasi dengan tepat.
- 5.5 Semua bahan yang berhubungan dengan pengoperasian peralatan, seperti pelumas, cairan pemanas atau pendingin, tidak boleh bersentuhan langsung dengan produk antara atau BAO yang dapat mengubah mutu menjadi di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan. Semua penyimpangan dari hal tersebut hendaklah dievaluasi untuk memastikan bahwa tidak ada efek yang merugikan berkaitan dengan kesesuaian dari tujuan penggunaan bahan. Jika

memungkinkan hendaklah digunakan pelumas dan oli berkualitas *food grade*.

- 5.6 Jika diperlukan hendaklah digunakan peralatan dengan sistem tertutup atau terkungkung (*contained*). Jika digunakan peralatan terbuka atau bila peralatan dibuka, hendaklah diambil tindakan pencegahan yang tepat untuk meminimalkan risiko kontaminasi.
- 5.7 hendaklah tersedia gambar teknik terbaru untuk peralatan dan instalasi kritis (misal: sistem instrumentasi dan penunjang).

Perawatan dan Pembersihan Peralatan

- 5.8 Jadwal dan prosedur (termasuk penunjukan penanggung jawab) hendaklah ditetapkan untuk program pemeliharaan peralatan.
- 5.9 Prosedur tertulis hendaklah ditetapkan untuk pembersihan peralatan dan pelulusan untuk penggunaannya dalam proses pembuatan produk antara dan BAO. Prosedur pembersihan hendaklah cukup rinci agar operator mampu membersihkan tiap jenis peralatan secara efektif dan reproduibel. Prosedur ini hendaklah mencakup:
 - a) penunjukan penanggung jawab untuk pembersihan peralatan;
 - b) jadwal pembersihan, jika diperlukan, termasuk jadwal sanitasi;
 - c) deskripsi lengkap untuk metode dan bahan, termasuk pengenceran dari bahan pembersih yang digunakan untuk membersihkan peralatan;
 - d) jika sesuai, instruksi untuk membongkar dan merakit kembali tiap komponen peralatan untuk memastikan pembersihan yang benar;
 - e) instruksi untuk memindahkan atau menghilangkan identifikasi bets sebelumnya;
 - f) instruksi untuk melindungi peralatan bersih dari kontaminasi sebelum digunakan;
 - g) inspeksi kebersihan pada peralatan segera sebelum digunakan, jika dapat diterapkan; dan
 - h) penetapan waktu maksimal antara proses selesai dan pembersihan peralatan, jika sesuai.

- 5.10 Peralatan dan perkakas kerja (*utensil*) hendaklah bersih, disimpan dan, di mana perlu, disanitasi atau disterilisasi untuk mencegah kontaminasi atau suatu bahan terbawa yang dapat mengubah mutu produk antara atau BAO di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan.
- 5.11 Apabila peralatan ditujukan untuk produksi yang berkesinambungan atau *campaign production* dari bets yang berurutan dari produk antara atau BAO yang sama, peralatan hendaklah dibersihkan pada interval yang sesuai untuk menghindarkan pembentukan atau cemaran terbawa (misal: hasil degradasi atau mikroorganismenya pada tingkat yang tidak diinginkan).
- 5.12 Peralatan yang tidak didedikasikan untuk satu produk hendaklah dibersihkan setelah produksi bahan yang berbeda untuk menghindari kontaminasi silang.
- 5.13 Kriteria keberterimaan untuk residu dan pemilihan prosedur pembersihan dan bahan pembersih hendaklah ditetapkan dan dijustifikasi.
- 5.14 Peralatan hendaklah diidentifikasi sesuai dengan bahan/produk sebelumnya dan status kebersihannya dengan cara yang sesuai.

Kalibrasi

- 5.15 Peralatan untuk pengendalian, penimbangan, pengukuran, pemantauan dan pengujian yang kritis untuk memastikan mutu produk antara atau BAO hendaklah dikalibrasi sesuai dengan prosedur tertulis dan jadwal yang ditetapkan.
- 5.16 Kalibrasi peralatan hendaklah dilakukan dengan menggunakan standar yang dapat ditelusur terhadap standar yang tersertifikasi, jika ada.
- 5.17 Catatan kalibrasi tersebut hendaklah disimpan.
- 5.18 Status kalibrasi terkini untuk peralatan kritis hendaklah diketahui dan dapat diverifikasi.

- 5.19 Instrumen yang tidak memenuhi kriteria kalibrasi tidak boleh digunakan.
- 5.20 Penyimpangan dari standar kalibrasi yang telah disetujui untuk instrumen kritis hendaklah diselidiki untuk menentukan apakah hal tersebut kemungkinan dapat berdampak pada mutu produk antara atau BAO yang dibuat menggunakan alat tersebut sejak kalibrasi terakhir.

Sistem Komputerisasi

- 5.21 Sistem komputerisasi yang berkaitan dengan Cara Pembuatan yang Baik hendaklah divalidasi. Kedalaman dan lingkup validasi tergantung dari keragaman, kompleksitas dan kekritisannya aplikasi komputerisasi.
- 5.22 Kualifikasi instalasi dan kualifikasi operasional yang benar hendaklah menunjukkan kesesuaian perangkat keras dan perangkat lunak komputer sesuai peruntukannya.
- 5.23 Perangkat lunak yang tersedia secara komersial yang telah dikualifikasi tidak memerlukan tingkat pengujian yang sama. Jika sistem yang ada belum divalidasi pada saat instalasi, validasi retrospektif dapat dilakukan apabila tersedia dokumentasi yang sesuai.
- 5.24 Sistem komputerisasi hendaklah memiliki fungsi kontrol yang memadai untuk mencegah akses yang tidak diotorisasi atau perubahan terhadap data. Hendaklah ada fungsi kontrol untuk mencegah penghilangan data (misal sistem dimatikan dan data tidak terekam). Hendaklah tersedia catatan dari tiap perubahan data yang dibuat, pemasukan data sebelumnya, siapa yang melakukan perubahan dan bilamana perubahan tersebut dilakukan.
- 5.25 Prosedur tertulis hendaklah tersedia untuk pengoperasian dan perawatan sistem komputerisasi.
- 5.26 Bila data kritis dimasukkan secara manual, hendaklah tersedia pemeriksaan tambahan terhadap akurasi dari masukan data tersebut. Hal ini dapat dilakukan oleh operator kedua atau oleh sistem itu sendiri.

- 5.27 Insiden yang berkaitan dengan sistem komputerisasi yang dapat berdampak terhadap mutu produk antara atau BAO atau kehandalan dari catatan atau hasil pengujian hendaklah dicatat dan diinvestigasi.
- 5.28 Perubahan terhadap sistem komputerisasi hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur perubahan dan hendaklah secara resmi disahkan, didokumentasikan dan diuji. Catatan dari semua perubahan tersebut, termasuk modifikasi dan pengembangan yang dibuat terhadap perangkat keras, perangkat lunak dan komponen kritis lain dari sistem hendaklah disimpan. Catatan tersebut hendaklah menunjukkan bahwa sistem dirawat dalam kondisi yang tervalidasi.
- 5.29 Apabila sistem rusak atau gagal yang menyebabkan kehilangan catatan secara permanen, hendaklah tersedia suatu sistem *back-up*. Suatu cara untuk memastikan perlindungan terhadap data hendaklah ditetapkan untuk seluruh sistem komputerisasi.
- 5.30 Data dapat dicatat dengan cara lain sebagai tambahan terhadap sistem komputer.

BAB 6

DOKUMENTASI DAN CATATAN

Spesifikasi dan Sistem Dokumentasi

- 6.1 Seluruh dokumen yang berhubungan dengan pembuatan produk antara atau BAO hendaklah disiapkan, dikaji, disetujui dan didistribusikan sesuai dengan prosedur tertulis. Dokumen tersebut dapat dalam bentuk kertas atau elektronik.
- 6.2 Penerbitan, revisi, penggantian dan penarikan seluruh dokumen hendaklah terkendali dengan memelihara riwayat revisi.
- 6.3 Hendaklah dibuat prosedur untuk penyimpanan seluruh dokumen yang sesuai (misal: laporan riwayat penyusunan, laporan *scale-up*, laporan transfer teknis, laporan validasi proses, catatan pelatihan, catatan

produksi, catatan pengawasan dan catatan distribusi). Lama penyimpanan dari dokumen tersebut hendaklah ditetapkan.

- 6.4 Semua catatan produksi, pengawasan dan distribusi hendaklah disimpan minimal 1 tahun setelah tanggal kedaluwarsa bets. Untuk BAO dengan tanggal pengujian ulang catatan hendaklah disimpan minimal 3 tahun setelah bets secara lengkap didistribusikan.
- 6.5 Jika ada yang harus diisi dalam suatu catatan, pengisian tersebut hendaklah dibuat - sehingga tidak bisa dihapus - pada tempat yang disediakan untuk pengisian tersebut segera setelah aktivitas dilakukan dan hendaklah mencantumkan personel yang mengisi catatan tersebut. Koreksi terhadap pengisian hendaklah ditandatangani dan dibubuhi tanggal serta membiarkan data aslinya tetap terbaca.
- 6.6 Selama periode penyimpanan catatan asli atau kopinya hendaklah selalu tersedia di tempat aktivitas tersebut berlangsung. Catatan yang dapat diambil kembali dengan cepat dari lokasi lain secara elektronik atau cara lain diperbolehkan.
- 6.7 Spesifikasi, instruksi, prosedur dan catatan dapat disimpan baik asli maupun dalam bentuk true copies seperti fotokopi, *microfilm*, *microfiche* atau reproduksi akurat lain dari catatan asli. Jika teknik reduksi seperti catatan *microfilm* atau elektronik digunakan, peralatan pengambilan kembali yang sesuai dan alat untuk memproduksi *hardcopy* hendaklah tersedia dalam keadaan siap pakai.
- 6.8 Spesifikasi hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan untuk bahan baku, produk antara, jika diperlukan, BAO serta label dan bahan pengemas. Di samping itu, spesifikasi mungkin diperlukan untuk beberapa bahan tertentu lain, seperti alat bantu proses *gasket* atau bahan lain yang digunakan selama produksi produk antara atau BAO yang secara kritis dapat memengaruhi mutu. Kriteria keberterimaan hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan untuk pengawasan-selama-proses.
- 6.9 Apabila tanda tangan elektronik digunakan dalam dokumen, hal tersebut hendaklah diotentikkan dan aman.

Catatan Penggunaan dan Pembersihan Peralatan

- 6.10 Catatan penggunaan, pembersihan, sanitasi dan/atau sterilisasi dan perawatan peralatan utama hendaklah menunjukkan tanggal, waktu (jika sesuai), produk dan nomor bets tiap bets yang diproses dalam alat tersebut serta personel yang melakukan pembersihan dan perawatan
- 6.11 Jika alat didedikasikan untuk pembuatan satu produk antara atau BAO, catatan peralatan individu tidak diperlukan bila bets produk antara atau BAO mengikuti urutan yang dapat ditelusuri. Pada kasus di mana digunakan peralatan yang didedikasikan, catatan pembersihan, perawatan dan penggunaan dapat menjadi bagian dari catatan bets atau dibuat terpisah.

Catatan Bahan Baku, Produk Antara, Label dan Bahan Pengemas Bahan Aktif Obat

- 6.12 Catatan hendaklah disimpan yang meliputi:
- a) nama pabrik pembuat, identitas dan kuantitas tiap pengiriman dari tiap bets bahan baku, produk antara atau bahan pengemas dan label untuk BAO; nama pemasok, nomor kontrol pemasok, jika diketahui, atau nomor identifikasi lain, penerimaan dan tanggal penerimaan;
 - b) hasil pengujian yang dilakukan dan kesimpulannya;
 - c) catatan penelusuran penggunaan bahan;
 - d) dokumentasi pengujian dan pengkajian bahan pengemas dan label BAO untuk kesesuaian dengan spesifikasi yang telah ditetapkan; dan
 - e) keputusan akhir mengenai bahan baku, produk antara atau bahan pengemas dan label BAO yang ditolak.
- 6.13 Label induk (yang disetujui) hendaklah dirawat sebagai pembanding terhadap label yang diterbitkan/digunakan.

Prosedur Produksi Induk (Catatan Produksi dan Pengawasan Induk)

- 6.14 Untuk memastikan keseragaman dari bets ke bets, prosedur produksi induk untuk tiap produk antara dan BAO hendaklah disiapkan, diberi

tanggal dan ditandatangani oleh satu orang dan secara independen diperiksa, diberi tanggal dan ditandatangani oleh orang dari unit mutu.

6.15 Prosedur produksi induk hendaklah mencakup:

- a) nama produk antara atau BAO yang dibuat dan kode referensi untuk mengidentifikasi dokumen, jika berlaku;
- b) daftar lengkap bahan baku dan produk antara yang ditandai oleh nama atau kode khusus untuk mengidentifikasi karakteristik mutu yang khusus;
- c) pernyataan akurat mengenai kuantitas atau rasio tiap bahan baku atau produk antara yang digunakan, termasuk satuan ukur. Jika kuantitas tidak tetap, perhitungan untuk tiap ukuran bets atau laju produksi hendaklah dicakup. Variasi terhadap jumlah hendaklah disediakan bila dijustifikasi;
- d) lokasi produksi dan peralatan produksi utama yang digunakan;
- e) prosedur produksi yang rinci, termasuk:
 - urutan yang harus diikuti;
 - rentang parameter proses yang harus digunakan;
 - instruksi pengambilan sampel dan pengawasan-selama- proses disertai dengan kriteria kerimaan-nya, sebagaimana mestinya;
 - batas waktu penyelesaian dari tiap tahap proses dan/atau keseluruhan proses sebagaimana mestinya; dan
 - rentang hasil yang diharapkan pada tahapan proses atau waktu yang sesuai;
- f) bilamana perlu, catatan khusus dan tindakan pencegahan yang harus diikuti atau rujukan silang; dan
- g) instruksi untuk penyimpanan produk antara atau BAO untuk memastikan kesesuaiannya untuk penggunaan, termasuk bahan pengemas dan label serta kondisi penyimpanan khusus dengan batas waktu, jika perlu.

Catatan Bets Produksi (Catatan Produksi dan Pengawasan Bets)

6.16 Catatan bets produksi hendaklah dibuat untuk tiap produk antara dan BAO serta hendaklah mencakup informasi yang lengkap yang berhubungan dengan produksi dan pengawasan tiap bets. Catatan bets produksi hendaklah diperiksa sebelum diterbitkan untuk memastikan

bahwa catatan bets produksi tersebut adalah dari versi yang benar dan merupakan reproduksi akurat yang sah dari prosedur produksi induk yang sesuai. Jika catatan bets produksi dihasilkan dari bagian yang terpisah dari dokumen induk maka dokumen tersebut hendaklah mencakup rujukan kepada prosedur produksi induk yang berlaku.

- 6.17 Catatan ini hendaklah diberi nomor dengan nomor bets atau nomor identifikasi yang unik, diberi tanggal dan ditandatangani pada saat diterbitkan. Pada produksi yang berkesinambungan, kode produk beserta tanggal dan waktu dapat menjadi identitas yang unik sampai nomor akhir diberikan.
- 6.18 Dokumentasi penyelesaian tiap tahap yang signifikan pada catatan produksi bets (catatan produksi dan pengawasan bets) hendaklah mencakup:
- a) tanggal dan, jika sesuai, waktu;
 - b) identitas peralatan utama (misal: reaktor, alat pengering, alat penggiling dan lain-lain) yang digunakan;
 - c) identifikasi spesifik tiap batch, mencakup berat, ukuran dan nomor bets bahan baku, produk antara atau bahan-bahan yang diproses ulang yang digunakan selama pengolahan;
 - d) hasil nyata yang dicatat untuk parameter proses kritis;
 - e) pengambilan sampel yang dilakukan;
 - f) tanda tangan personel yang melakukan dan personel yang secara langsung mengawasi atau memeriksa tiap tahap kritis selama aktivitas;
 - g) hasil pengujian selama-proses dan laboratorium;
 - h) hasil nyata pada tahap atau waktu yang sesuai;
 - i) deskripsi pengemasan dan label untuk produk antara atau BAO;
 - j) spesimen label BAO atau produk antara jika dibuat untuk tujuan komersial;
 - k) penyimpangan yang dicatat, hasil evaluasi, investigasi (bila dilakukan) atau acuan terhadap investigasi tersebut jika disimpan terpisah; dan
 - l) hasil pengujian untuk pelulusan.
- 6.19 Prosedur tertulis hendaklah disusun dan diikuti untuk melakukan investigasi penyimpangan yang kritis atau kegagalan suatu bets dari

produk antara atau BAO untuk memenuhi spesifikasi. Investigasi hendaklah diperluas terhadap bets lain yang mungkin berhubungan dengan kegagalan atau penyimpangan yang spesifik.

Catatan Pengawasan Mutu

6.20 Catatan Pengawasan Mutu hendaklah mencakup data lengkap yang diperoleh dari seluruh pengujian yang dilakukan untuk memastikan pemenuhan spesifikasi dan standar yang ditetapkan, termasuk pengujian dan penetapan kadar sebagai berikut:

- a) deskripsi sampel yang diterima untuk pengujian, termasuk nama bahan atau sumber, nomor bets atau kode lain yang membedakan, tanggal pengambilan sampel dan, jika sesuai, jumlah dan tanggal sampel diterima untuk diuji;
- b) pernyataan dari atau rujukan kepada tiap metode pengujian yang digunakan;
- c) pernyataan berat atau ukuran sampel yang digunakan untuk tiap pengujian sebagaimana tercantum pada metode; data atau rujukan silang kepada penyiapan dan pengujian baku pembanding, reagen dan larutan baku;
- d) catatan lengkap seluruh data mentah yang dihasilkan dari tiap pengujian, termasuk grafik, chart dan spektrum dari instrumentasi laboratorium yang diidentifikasi dengan benar untuk menunjukkan bahan spesifik dan bets yang diuji;
- e) catatan seluruh perhitungan yang dilakukan sehubungan dengan pengujian, termasuk, sebagai contoh, satuan ukur, faktor konversi dan faktor kesetaraan;
- f) pernyataan hasil pengujian dan perbandingannya terhadap kriteria keberterimaan yang ditetapkan;
- g) tanda tangan personel yang melakukan tiap pengujian dan tanggal pengujian dilakukan; dan
- h) tanggal dan tanda tangan orang kedua yang menunjukkan bahwa catatan asli telah dikaji terhadap akurasi, kelengkapan dan pemenuhan terhadap standar yang ditetapkan.

6.21 Catatan lengkap hendaklah dipelihara untuk:

- a) modifikasi terhadap metode analisis yang ditetapkan;
- b) kalibrasi periodik dari instrumen laboratorium, peralatan, alat ukur dan alat pencatat;
- c) seluruh pengujian stabilitas yang dilakukan terhadap BAO; dan
- d) investigasi terhadap Hasil Uji di Luar Spesifikasi (HULS).

Pengkajian Catatan Bets Produksi

- 6.22 Prosedur tertulis untuk pengkajian dan persetujuan catatan produksi bets dan catatan pengawasan mutu, mencakup pengemasan dan pelabelan, hendaklah dibuat dan dipatuhi, untuk menentukan pemenuhan produk antara atau BAO dengan spesifikasi yang ditetapkan sebelum suatu bets diluluskan atau didistribusikan.
- 6.23 Catatan produksi bets dan catatan pengawasan mutu dari tahap proses kritis hendaklah dikaji dan disetujui oleh unit mutu sebelum suatu bets BAO diluluskan atau didistribusikan. Catatan produksi dan catatan pengawasan mutui dari tahap proses tidak kritis dapat dikaji oleh personel produksi yang terqualifikasi atau unit lain mengikuti prosedur yang disetujui oleh unit mutu.
- 6.24 Seluruh laporan penyimpangan, investigasi dan HULS hendaklah dikaji sebagai bagian dari pengkajian catatan bets sebelum bets diluluskan.
- 6.25 Unit mutu dapat mendelegasikan tanggung jawab dan otoritasnya kepada unit produksi untuk pelulusan produk antara, kecuali untuk produk antara yang akan dikirim di luar pengawasan pabrik pembuat.

BAB 7

PENGELOLAAN BAHAN

Pengawasan Secara Umum

- 7.1 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, karantina, penyimpanan, penanganan, pengambilan sampel, pengujian dan pelulusan atau penolakan bahan.

- 7.2 Pabrik pembuat produk antara dan/atau BAO hendaklah memiliki sistem untuk mengevaluasi pemasok bahan kritis.
- 7.3 Bahan hendaklah dibeli, berdasarkan spesifikasi yang disetujui, dari satu atau lebih pemasok yang disetujui oleh unit mutu.
- 7.4 Jika pemasok dari suatu bahan yang kritis bukan pabrik pembuat bahan tersebut, nama dan alamat pabrik pembuat hendaklah diketahui oleh pabrik pembuat produk antara dan/atau BAO.
- 7.5 Perubahan sumber pasokan bahan baku yang kritis hendaklah diperlakukan menurut Bab 13 Pengendalian Perubahan.

Penerimaan dan Karantina

- 7.6 Pada saat kedatangan bahan dan sebelum diterima, tiap wadah atau kelompok wadah dari bahan hendaklah diperiksa secara visual terhadap pelabelan yang benar (termasuk korelasi antara nama yang digunakan oleh pemasok dan nama in- house, jika hal ini berbeda), kerusakan wadah, segel yang putus dan bukti kerusakan atau kontaminasi. Bahan hendaklah dikarantina sampai bahan tersebut diambil sampelnya, diuji dengan cara yang sesuai dan diluluskan untuk digunakan.
- 7.7 Sebelum bahan yang datang dicampur dengan stok yang ada (misal: pelarut atau stok di dalam silo), bahan tersebut hendaklah diidentifikasi dengan benar, diuji jika perlu dan diluluskan. Prosedur hendaklah tersedia untuk mencegah salah masuknya bahan yang datang ke dalam stok yang ada.
- 7.8 Jika pengiriman produk ruahan dilakukan dengan tangki yang tidak didedikasikan untuk satu produk, hendaklah ada jaminan tidak ada kontaminasi silang yang berasal dari tangki. Cara untuk memberikan jaminan ini dapat mencakup satu atau lebih hal sebagai berikut:
 - a) sertifikat pembersihan;
 - b) pengujian untuk impuritas sesepora; dan
 - c) audit terhadap pemasok.

- 7.9 Wadah penyimpanan besar dan manifold pendamping serta lajur pengisian dan pengeluarannya hendaklah diidentifikasi semestinya.
- 7.10 Tiap wadah atau kelompok wadah (bets) dari bahan hendaklah ditandai dan diidentifikasi dengan suatu nomor kode, nomor bets atau nomor penerimaan yang berbeda. Nomor ini hendaklah digunakan untuk mencatat disposisi tiap bets. Hendaklah ada suatu sistem untuk mengidentifikasi status dari tiap bets.

Pengambilan Sampel dan Pengujian Bahan Produksi yang Datang

- 7.11 Hendaklah dilakukan sedikitnya satu pengujian untuk membuktikan identitas tiap bets bahan, kecuali bahan yang diuraikan pada Butir 7.13. Sertifikat Analisis dari pemasok dapat digunakan sebagai pengganti pelaksanaan pengujian yang lain, dengan ketentuan bahwa pabrik pembuat memiliki suatu sistem untuk mengevaluasi pemasok.
- 7.12 Persetujuan pemasok hendaklah mencakup evaluasi yang memberikan bukti yang cukup (misal: riwayat mutu) bahwa pabrik pembuat dapat secara konsisten menyediakan bahan yang memenuhi spesifikasi. Analisis lengkap hendaklah dilakukan terhadap minimal tiga bets sebelum mengurangi pengujian *in-house*. Akan tetapi, minimal, hendaklah dilakukan analisis lengkap pada interval yang sesuai dan dibandingkan dengan sertifikat analisis. Keandalan dari sertifikat analisis hendaklah diperiksa dengan rentang waktu teratur.
- 7.13 Alat bantu proses, bahan baku berbahaya atau sangat beracun, bahan khusus lain atau bahan yang ditransfer ke unit lain yang berada dalam kendali perusahaan tidak perlu diuji apabila diperoleh Sertifikat Analisis dari pabrik pembuat, yang menunjukkan bahwa bahan baku tersebut memenuhi spesifikasi yang ditetapkan. Pemeriksaan visual terhadap wadah, label dan catatan nomor bets hendaklah memudahkan penetapan identitas bahan tersebut. Pengabaian pengujian-di-tempat (terhadap) bahan tersebut hendaklah dijustifikasi dan didokumentasikan.
- 7.14 Sampel hendaklah mewakili bets bahan dari mana bahan tersebut diambil. Metode pengambilan sampel hendaklah menetapkan jumlah wadah dan bagian mana dari wadah yang diambil untuk sampel, serta jumlah bahan yang diambil untuk sampel dari tiap wadah. Jumlah wadah

untuk sampel dan ukuran sampel hendaklah berdasarkan pola pengambilan sampel dengan mempertimbangkan kekritisian bahan, variabilitas bahan, riwayat mutu pemasok dan jumlah yang dibutuhkan untuk analisis.

- 7.15 Pengambilan sampel hendaklah dilakukan di lokasi yang ditentukan dan berdasarkan prosedur yang dirancang untuk mencegah kontaminasi dari bahan yang diambil untuk sampel dan kontaminasi dari bahan yang lain.
- 7.16 Wadah dari mana sampel diambil hendaklah dibuka secara hati-hati dan segera ditutup kembali. Wadah tersebut hendaklah ditandai untuk menunjukkan bahwa sampel telah diambil.

Penyimpanan

- 7.17 Bahan hendaklah ditangani dan disimpan sedemikian rupa untuk mencegah degradasi, kontaminasi dan kontaminasi silang.
- 7.18 Bahan yang disimpan dalam fiber drum, kantong atau kotak hendaklah tidak diletakkan langsung di atas lantai dan, apabila sesuai, diberikan ruang yang memudahkan pembersihan dan pemeriksaan.
- 7.19 Bahan hendaklah disimpan pada kondisi dan waktu yang tidak memberikan dampak buruk terhadap mutu, serta dikendalikan sehingga stok yang paling lama digunakan lebih dulu.
- 7.20 Bahan tertentu dalam wadah yang sesuai dapat disimpan di luar bangunan, asalkan label identitas tetap terbaca dan wadah dibersihkan semestinya sebelum dibuka dan digunakan.
- 7.21 Bahan yang ditolak hendaklah diidentifikasi dan dikendalikan dengan suatu sistem karantina yang dirancang untuk mencegah penggunaan yang tidak diotorisasi dalam pembuatan.

Reevaluasi

- 7.22 Bahan hendaklah direvaluasi sebagaimana mestinya untuk menentukan kesesuaian penggunaan (misal: setelah penyimpanan yang lama atau pemaparan terhadap panas atau kelembaban).

BAB 8

PRODUKSI DAN PENGAWASAN-SELAMA-PROSES

Kegiatan Produksi

- 8.1 Bahan baku untuk pembuatan produk antara dan BAO hendaklah ditimbang atau diukur dengan kondisi yang sesuai yang tidak memengaruhi kesesuaiannya dalam penggunaannya. Alat timbang dan ukur hendaklah memiliki ketelitian yang sesuai untuk penggunaan yang diharapkan.
- 8.2 Jika suatu bahan dibagi-bagi untuk penggunaan lanjut pada kegiatan produksi, wadah untuk menampung bahan tersebut hendaklah sesuai dan diidentifikasi agar informasi berikut tersedia:
- a) nama bahan dan/atau kode barang;
 - b) nomor penerimaan atau nomor kendali;
 - c) berat atau ukuran bahan di wadah baru; dan
 - d) tanggal reevaluasi atau uji ulang jika ada.
- 8.3 Kegiatan penimbangan, pengukuran atau pembagian yang kritis hendaklah disaksikan atau dilakukan dengan pengawasan yang setara. Sebelum penggunaan personel produksi hendaklah memverifikasi bahwa bahan tersebut sudah ditetapkan di catatan bets untuk produk antara atau BAO yang dimaksud.
- 8.4 Kegiatan kritis lain hendaklah disaksikan atau dilakukan dengan pengendalian yang setara.
- 8.5 Hasil nyata hendaklah dibandingkan dengan hasil yang diharapkan pada tahap tertentu dalam proses produksi. Hasil yang diharapkan dengan

rentang yang sesuai hendaklah ditetapkan berdasarkan data laboratorium, skala pilot atau pembuatan sebelumnya. Penyimpangan hasil yang berhubungan dengan langkah proses kritis hendaklah diinvestigasi untuk menentukan dampak atau yang berpotensi menimbulkan dampak pada mutu yang dihasilkan dari bets yang kena dampak.

- 8.6 Tiap penyimpangan hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan. Tiap penyimpangan kritis hendaklah diinvestigasi.
- 8.7 Status proses peralatan unit utama hendaklah ditandai baik pada unit individu peralatan maupun dengan dokumentasi yang sesuai, sistem pengendalian menggunakan komputer atau cara alternatif.
- 8.8 Bahan yang akan diproses atau dikerjakan ulang hendaklah diawasi secara sesuai untuk mencegah penggunaan yang tidak diotorisasi.

Batas Waktu

- 8.9 Jika batas waktu telah ditetapkan pada prosedur produksi induk (lihat 6.15), batas waktu ini hendaklah dipenuhi untuk memastikan mutu dari produk antara dan BAO. Penyimpangan hendaklah didokumentasikan dan dievaluasi. Batas waktu mungkin tidak sesuai bila pengolahan mengacu pada suatu sasaran nilai (misal: pengaturan pH, hidrogenasi, pengeringan untuk mencapai spesifikasi yang telah ditentukan sebelumnya) karena penyelesaian langkah reaksi atau pengolahan ditentukan oleh pengambilan sampel dan pengujian selama-proses.
- 8.10 Produk antara yang digunakan untuk pengolahan lebih lanjut hendaklah disimpan pada kondisi yang sesuai untuk memastikan kesesuaian penggunaannya.

Pengambilan Sampel-Selama-Proses dan Pengawasan-Selama-Proses

- 8.11 Prosedur tertulis hendaklah disiapkan untuk memantau kemajuan dan pengawasan pada kinerja langkah proses yang menyebabkan variabilitas mutu karakteristik produk antara dan BAO. Pengawasan-selama-proses

dan kriteria keberterimaannya hendaklah ditetapkan berdasarkan informasi yang diperoleh selama tahap pengembangan atau data riwayat.

- 8.12 Kriteria keberterimaan dan tipe serta jangkauan pengujian dapat tergantung pada:
- a) sifat produk antara atau BAO yang dibuat;
 - b) reaksi atau langkah proses yang dilakukan; dan
 - c) tingkat di mana proses menghasilkan variabilitas mutu produk.
- Pada tahap pembuatan awal dapat dilakukan pengawasan-selama-proses yang lebih longgar, sedangkan pada tahap proses lanjut hendaklah dilakukan pengendalian yang lebih ketat (misal: tahap isolasi dan purifikasi).
- 8.13 Pengawasan-selama-proses kritis (dan pemantauan proses kritis), termasuk titik dan metode pemeriksaan, hendaklah dinyatakan secara tertulis dan disetujui oleh unit mutu.
- 8.14 Pengawasan-selama-proses dapat dilakukan oleh personel terqualifikasi departemen produksi dan proses dapat disesuaikan tanpa persetujuan terlebih dahulu dari unit mutu jika masih dalam batas yang telah ditentukan dan disetujui sebelumnya oleh unit mutu. Seluruh pengujian dan hasilnya hendaklah didokumentasikan sebagai bagian dari catatan bets.
- 8.15 Prosedur tertulis hendaklah menjelaskan metode pengambilan sampel untuk bahan, produk antara dan BAO selama-proses. Pola dan prosedur pengambilan sampel hendaklah didasarkan pada cara pengambilan sampel yang ilmiah.
- 8.16 Pengambilan sampel selama-proses hendaklah dilakukan dengan menggunakan prosedur yang didesain untuk mencegah kontaminasi dari bahan dan produk antara atau BAO lain yang diambilnya. Prosedur hendaklah ditetapkan untuk memastikan integritas dari sampel setelah pengambilan.
- 8.17 Investigasi terhadap HULS lazimnya tidak diperlukan untuk pengujian selama-proses yang bertujuan untuk memantau dan/atau menyesuaikan proses.

***Blending* Bets Produk Antara atau BAO**

- 8.18 Dalam Aneks ini *blending* didefinisikan sebagai proses penggabungan bahan dengan spesifikasi yang sama untuk menghasilkan produk antara atau BAO yang homogen. Pencampuran fraksi dari bets tunggal (misal mengumpulkan beberapa hasil sentrifugasi dari bets kristalisasi tunggal) atau fraksi kombinasi dari beberapa bets selama-proses untuk pengolahan lebih lanjut dianggap sebagai bagian dari proses produksi dan tidak dianggap sebagai *blending*.
- 8.19 Bets HULS tidak boleh digabungkan dengan bets lain untuk tujuan memenuhi spesifikasi. Sebelum melalui proses *blending*, tiap bets yang disatukan ke dalam gabungan bets hendaklah telah dibuat dengan menggunakan suatu proses yang telah ditentukan dan hendaklah telah diuji secara individu dan dibuktikan memenuhi spesifikasi yang sesuai.
- 8.20 Proses *blending* yang dapat diterima meliputi tetapi tidak dibatasi pada:
- a) *blending* bets kecil untuk memperbesar ukuran bets; dan
 - b) *blending* dari *tailings* (yaitu, jumlah yang relatif kecil dari bahan hasil proses isolasi) dari bets produk antara atau BAO yang sama untuk membentuk bets tunggal.

Proses *blending* hendaklah diawasi dan didokumentasikan secara memadai serta bets hasil *blending*, hendaklah diuji kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang telah ditentukan.

Catatan bets dari proses *blending* hendaklah memungkinkan ketertelusuran kembali ke bets individual yang merupakan bagian dari *blend*.

Bila sifat fisik dari BAO kritis (misal: BAO dimaksudkan untuk digunakan dalam bentuk sediaan padat oral atau suspensi), proses *blending* hendaklah divalidasi untuk menunjukkan homogenitas dari kombinasi bets. Validasi hendaklah meliputi pengujian sifat kritis (misal: distribusi ukuran partikel, densitas ruahan dan *tap density*) yang mungkin diakibatkan oleh proses *blending*.

Jika *blending* dapat memberi dampak buruk terhadap stabilitas, hendaklah dilakukan uji stabilitas pada bets hasil blending terakhir.

- 8.21 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang bets hasil *blending* hendaklah didasarkan pada tanggal pembuatan *tailings* atau bets pada *blending* yang tertua.

Pengawasan terhadap Kontaminasi

- 8.22 Bahan tersisa dapat dipindahkan ke dalam bets yang berurutan dari produk antara atau BAO yang sama bila ada pengendalian yang memadai. Contoh: mencakup sisa yang menempel pada dinding *micronizer*, lapisan sisa kristal lembab yang tertinggal dalam drum *centrifuge* setelah dikeluarkan dan pengeluaran cairan atau kristal yang tidak sempurna dari wadah proses pada saat pemindahan bahan tersebut ke langkah proses berikut. Pemindahan bahan tersebut tidak boleh mengakibatkan degradasi atau kontaminasi mikroba terbawa dalam jumlah yang dapat mengubah secara buruk profil impuritas BAO yang telah ditentukan.
- 8.23 Proses produksi hendaklah dilakukan dengan suatu cara yang akan mencegah kontaminasi pada produk antara atau BAO oleh bahan lain.
- 8.24 Tindakan pencegahan untuk menghindari kontaminasi hendaklah dilakukan pada saat menangani BAO setelah pemurnian.

BAB 9

PENGEMASAN DAN IDENTIFIKASI LABEL BAO DAN PRODUK ANTARA

Umum

- 9.1 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, karantina, pengambilan sampel, pemeriksaan dan/atau pengujian dan pelulusan serta penanganan bahan pengemas dan label.
- 9.2 Bahan pengemas dan label hendaklah sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan. Bahan yang tidak sesuai dengan spesifikasi tersebut hendaklah ditolak untuk mencegah penggunaannya dalam proses di mana bahan tersebut tidak sesuai.

- 9.3 Catatan hendaklah dipelihara untuk tiap pengiriman label dan bahan pengemas yang menunjukkan penerimaan, pemeriksaan atau pengujian dan keputusan diterima atau ditolak.

Bahan Pengemas

- 9.4 Wadah hendaklah memberikan perlindungan yang memadai terhadap kerusakan atau kontaminasi produk antara atau BAO yang mungkin terjadi selama transportasi dan penyimpanan yang direkomendasikan.
- 9.5 Wadah hendaklah bersih dan, tergantung dari sifat produk antara atau BAO, disanitasi untuk memastikan kesesuaian dengan penggunaan yang diinginkan. Wadah ini tidak boleh reaktif, aditif atau absorptif sehingga mengubah mutu dari produk antara atau BAO di luar batas yang ditetapkan.
- 9.6 Wadah yang digunakan kembali hendaklah dibersihkan berdasarkan prosedur yang terdokumentasi dan seluruh label sebelumnya hendaklah dilepas atau dihilangkan identitasnya.

Pengeluaran dan Pengendalian Label

- 9.7 Akses ke dalam area penyimpanan label hendaklah dibatasi pada personel yang diberi wewenang.
- 9.8 Prosedur hendaklah dilaksanakan untuk merekonsiliasi jumlah label yang dikeluarkan, digunakan dan dikembalikan serta untuk mengevaluasi ketidaksesuaian yang ditemukan antara jumlah wadah yang diberi label dan jumlah label yang dikeluarkan. Ketidaksesuaian tersebut hendaklah diinvestigasi dan investigasi hendaklah disetujui oleh unit mutu.
- 9.9 Seluruh kelebihan label yang sudah diberi nomor bets atau pencetakan lain yang berhubungan dengan bets hendaklah dimusnahkan. Label yang

dikembalikan hendaklah dijaga dan disimpan sedemikian rupa sehingga mencegah pencampurbauran dan memberikan identifikasi yang sesuai.

- 9.10 Label yang sudah tidak berlaku hendaklah dimusnahkan.
- 9.11 Alat cetak yang digunakan pada pencetakan label untuk kegiatan pengemasan hendaklah diawasi untuk memastikan bahwa seluruh cetakan sesuai dengan cetakan yang ditetapkan pada catatan produksi bets.
- 9.12 Label tercetak yang dikeluarkan untuk suatu bets hendaklah diperiksa secara teliti terhadap identitas yang benar dan kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang tercantum pada catatan produksi induk. Hasil dari pemeriksaan ini hendaklah didokumentasikan.
- 9.13 Label tercetak yang representatif hendaklah dilampirkan dalam catatan produksi bets.

Kegiatan Pengemasan dan Pelabelan

- 9.14 Hendaklah ada prosedur terdokumentasi yang dirancang untuk memastikan bahwa digunakan bahan pengemas dan label yang benar.
- 9.15 Kegiatan pelabelan hendaklah dirancang untuk mencegah campur baur. Hendaklah ada pemisahan fisik atau ruang dari kegiatan yang melibatkan produk antara atau BAO yang lain.
- 9.16 Label yang digunakan pada wadah produk antara atau BAO hendaklah menunjukkan nama atau kode identifikasi, nomor bets produk dan kondisi penyimpanan, apabila informasi tersebut kritis untuk menjamin mutu produk antara atau BAO.
- 9.17 Apabila produk antara atau BAO dimaksudkan untuk dipindahkan di luar pengendalian sistem manajemen bahan dari pabrik pembuat, maka nama dan alamat pembuat, jumlah isi dan kondisi pengangkutan khusus dan berbagai persyaratan legal khusus hendaklah juga dicakup pada label. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal kedaluwarsa,

tanggal kedaluwarsa hendaklah dicantumkan pada label dan Sertifikat Analisis. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal uji ulang, tanggal uji ulang hendaklah dicantumkan pada label dan/atau Sertifikat Analisis.

- 9.18 Fasilitas pengemasan dan pelabelan hendaklah segera diperiksa sebelum penggunaan untuk memastikan bahwa seluruh bahan yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan berikutnya telah dipindahkan. Pemeriksaan ini hendaklah didokumentasikan pada catatan produksi bets, buku log atau sistem dokumentasi lain.
- 9.19 Produk antara atau BAO yang dikemas dan dilabel hendaklah diperiksa untuk memastikan bahwa wadah dan kemasan pada bets memiliki label yang benar. Pemeriksaan ini hendaklah merupakan bagian dari kegiatan pengemasan. Hasil pemeriksaan ini hendaklah dicatat pada catatan produksi bets atau catatan pengawasan bets.
- 9.20 Wadah produk antara atau BAO yang diangkut di luar pengendalian pabrik hendaklah disegel sedemikian rupa hingga jika segel rusak atau hilang, penerima akan menyadari bahwa isinya mungkin telah berubah.

BAB 10

PENYIMPANAN DAN DISTRIBUSI

Prosedur Penyimpanan

- 10.1 Fasilitas hendaklah tersedia untuk penyimpanan seluruh bahan pada kondisi yang sesuai (misal: bila perlu, temperatur dan kelembaban yang terkendali). Catatan mengenai kondisi ini hendaklah dipelihara bila kondisi tersebut kritis untuk menjaga karakteristik bahan.
- 10.2 Kecuali bila ada suatu sistem alternatif untuk mencegah penggunaan tidak sesuai peruntukannya atau tidak terotorisasi dari bahan-bahan yang dikarantina, ditolak, dikembalikan atau ditarik kembali, area penyimpanan terpisah hendaklah disediakan untuk penyimpanan sementara sampai diambil keputusan terhadap penggunaan selanjutnya.

Prosedur Distribusi

- 10.3 Produk antara dan BAO hendaklah diluluskan untuk distribusi kepada pihak ketiga hanya setelah bahan tersebut diluluskan oleh unit mutu. Produk antara dan BAO dalam kondisi karantina dapat dipindahkan ke unit lain di bawah pengawasan perusahaan bila diotorisasi oleh unit mutu dan jika pengawasan dan dokumentasi yang sesuai tersedia.
- 10.4 Produk antara dan BAO hendaklah diangkut sedemikian rupa sehingga tidak memberi dampak buruk terhadap mutu bahan tersebut.
- 10.5 Kondisi khusus transportasi atau penyimpanan untuk produk antara dan BAO hendaklah dinyatakan pada label.
- 10.6 Untuk transportasi produk antara dan BAO, pabrik pembuat hendaklah memastikan bahwa penerima kontrak pengangkutan (kontraktor) memahami dan mematuhi kondisi transportasi dan penyimpanan yang sesuai.
- 10.7 Hendaklah tersedia suatu sistem di mana distribusi tiap bets produk antara dan/atau BAO dapat segera ditetapkan untuk memungkinkan penarikan.

BAB 11**PENGAWASAN MUTU****Pengawasan Umum**

- 11.1 Unit mutu yang independen hendaklah memiliki fasilitas laboratorium yang memadai untuk digunakan.
- 11.2 Hendaklah tersedia prosedur terdokumentasi yang menguraikan pengambilan sampel, pengujian, pelulusan atau penolakan bahan dan pencatatan serta penyimpanan data laboratorium. Catatan laboratorium hendaklah dipelihara sesuai dengan Butir 6.20 – 6.21.

- 11.3 Seluruh spesifikasi, pola pengambilan sampel dan prosedur pengujian hendaklah terbukti secara ilmiah dan sesuai untuk memastikan bahwa bahan baku, produk antara, BAO serta bahan pengemas dan label memenuhi standar mutu yang ditetapkan dan/atau kemurnian. Spesifikasi dan prosedur pengujian hendaklah konsisten dengan yang tercantum dalam pendaftaran ke badan otoritas nasional. Dapat juga ada spesifikasi tambahan selain yang tercantum dalam pendaftaran. Spesifikasi, pola pengambilan sampel dan prosedur pengujian, termasuk perubahannya hendaklah dibuat oleh unit organisasi yang sesuai dan dikaji serta disetujui oleh unit mutu.
- 11.4 Spesifikasi yang sesuai hendaklah ditetapkan untuk BAO sesuai standar yang diterima dan konsisten dengan proses pembuatan. Spesifikasi hendaklah mencakup pengawasan impuritas (misal impuritas organik, impuritas anorganik dan pelarut residual). Jika BAO memiliki spesifikasi untuk kemurnian mikroba, batas bertindak yang sesuai untuk angka mikroba total dan organisme yang tidak diharapkan hendaklah ditetapkan dan dipenuhi. Bila BAO memiliki spesifikasi untuk endotoksin, batas bertindak yang sesuai hendaklah ditetapkan dan dipenuhi.
- 11.5 Pengawasan mutu hendaklah diikuti dan didokumentasikan pada saat pelaksanaan. Berbagai penyimpangan dari prosedur yang diuraikan di atas hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan.
- 11.6 Tiap HULS yang diperoleh hendaklah diinvestigasi dan didokumentasikan berdasarkan suatu prosedur. Prosedur ini hendaklah mensyaratkan analisis data, penilaian apakah ada suatu masalah yang signifikan, alokasi tugas untuk tindakan perbaikan dan kesimpulan. Pengambilan sampel ulang dan/atau pengujian ulang setelah HULS hendaklah dilakukan berdasarkan prosedur terdokumentasi.
- 11.7 Pereaksi dan larutan baku hendaklah disiapkan dan diberi label mengikuti prosedur tertulis. Tanggal "digunakan sebelum" hendaklah ditulis untuk pereaksi analisis dan larutan baku.
- 11.8 Baku pembanding primer hendaklah diperoleh sebagaimana mestinya untuk pembuatan BAO. Sumber dari tiap baku pembanding primer hendaklah didokumentasikan. Catatan penyimpanan dan penggunaan tiap baku pembanding primer yang sesuai dengan rekomendasi pemasok hendaklah dipelihara. Baku pembanding primer yang diperoleh dari

sumber resmi yang telah diakui lazimnya digunakan tanpa pengujian jika disimpan pada kondisi yang konsisten dengan rekomendasi pembuat.

- 11.9 Jika baku pembanding primer tidak tersedia dari sumber resmi yang telah diakui, suatu "baku primer in-house" hendaklah ditetapkan. Pengujian yang sesuai hendaklah dilakukan untuk menetapkan secara penuh identitas dan kemurnian dari baku pembanding primer. Dokumentasi yang sesuai dari pengujian ini hendaklah dipelihara.
- 11.10 Baku pembanding sekunder hendaklah disiapkan, diidentifikasi, diuji, diluluskan dan disimpan secara benar. Kesesuaian tiap bets dari baku pembanding sekunder hendaklah ditentukan sebelum penggunaan pertama dengan membandingkannya terhadap baku pembanding primer. Tiap bets dari baku pembanding sekunder hendaklah direkualifikasi secara berkala sesuai protokol tertulis.

Pengujian Produk Antara dan BAO

- 11.11 Untuk tiap bets produk antara atau BAO pengujian laboratorium yang sesuai hendaklah dilaksanakan untuk menentukan kesesuaiannya dengan spesifikasi.
- 11.12 Untuk tiap BAO hendaklah ditetapkan profil impuritas yang menggambarkan impuritas yang dapat dan tidak dapat diidentifikasi yang ada pada bets tipikal yang dihasilkan dari proses produksi yang dikendalikan secara spesifik. Profil impuritas hendaklah mencakup identitas atau beberapa ketentuan analisis kualitatif (misal: waktu retensi), rentang tiap impuritas yang diamati dan klasifikasi tiap impuritas yang diidentifikasi (misal: anorganik, organik, pelarut). Profil impuritas lazimnya tergantung pada proses produksi dan asal dari BAO. Profil impuritas lazimnya tidak diperlukan bagi BAO yang berasal dari herba atau jaringan hewani. Pertimbangan bioteknologi tercakup pada pedoman *ICH Q6B*.
- 11.13 Pada interval yang sesuai profil impuritas hendaklah dibandingkan terhadap profil impuritas yang diberikan kepada regulator atau dibandingkan terhadap data riwayat untuk mendeteksi perubahan pada BAO yang dihasilkan dari modifikasi pada bahan baku, parameter pengoperasian peralatan atau proses produksi.

11.14 Uji mikroba yang sesuai hendaklah dilaksanakan pada tiap bets produk antara atau BAO di mana mutu mikroba ditetapkan.

Validasi Metode Analisis – lihat Bab 12

Sertifikat Analisis

11.15 Sertifikat Analisis yang otentik hendaklah diterbitkan untuk tiap bets produk antara atau BAO atas permintaan.

11.16 Informasi mengenai nama produk antara atau BAO dan jika diperlukan, termasuk kelas, nomor bets dan tanggal pelulusan hendaklah dicantumkan pada Sertifikat Analisis. Untuk produk antara atau BAO yang bertanggal kedaluwarsa, tanggal tersebut hendaklah dicantumkan pada label dan Sertifikat Analisis. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal uji ulang, tanggal tersebut hendaklah dicantumkan pada label atau Sertifikat Analisis.

11.17 Sertifikat hendaklah mencantumkan tiap pengujian yang dilakukan sesuai persyaratan kompendial atau pelanggan, termasuk batas penerimaan dan hasil numerik yang diperoleh (jika hasil pengujian berupa numerik).

11.18 Sertifikat hendaklah diberi tanggal dan ditandatangani oleh personel dari unit mutu yang berwenang dan hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon pembuat asal. Jika analisis dilakukan oleh pengemas ulang atau pemroses ulang, Sertifikat Analisis hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon pengemas ulang/pemroses ulang dan referensi nama pembuat asal.

11.19 Jika Sertifikat baru diterbitkan oleh atau atas nama pengemas ulang/pemroses ulang, agen atau perantara, sertifikat ini hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon laboratorium yang melakukan analisis. Sertifikat hendaklah juga mencantumkan referensi

nama dan alamat pembuat asal dan Sertifikat bets asli, salinannya hendaklah dilampirkan.

Pemantauan Stabilitas BAO

- 11.20 Program pengujian stabilitas on-going yang terdokumentasi hendaklah dirancang untuk memantau karakteristik stabilitas BAO dan hasilnya hendaklah digunakan untuk mengonfirmasi kondisi penyimpanan, tanggal uji ulang atau kedaluwarsa yang sesuai.
- 11.21 Prosedur pengujian yang digunakan dalam uji stabilitas hendaklah divalidasi dan mengindikasikan stabilitas.
- 11.22 Sampel untuk uji stabilitas hendaklah disimpan dalam wadah yang menyimulasikan wadah di pasar. Sebagai contoh, jika BAO di pasarkan dalam kantong yang ditempatkan dalam drum fiber, sampel untuk uji stabilitas dapat dikemas dalam kantong dengan bahan yang sama dan dalam drum skala kecil dengan komposisi bahan yang serupa atau identik dengan drum yang digunakan di pasar.
- 11.23 Lazimnya tiga bets komersial pertama hendaklah digunakan pada program pemantauan stabilitas untuk mengonfirmasi tanggal uji ulang atau kedaluwarsa. Namun jika data dari uji sebelumnya menunjukkan bahwa BAO diharapkan tetap stabil selama minimal dua tahun, dapat digunakan kurang dari tiga bets
- 11.24 Sesudah itu setidaknya satu bets per tahun dari BAO yang dibuat (kecuali tidak ada yang diproduksi pada tahun tersebut) hendaklah ditambahkan pada program pemantauan stabilitas dan diuji paling sedikit setahun sekali untuk mengonfirmasi stabilitas.
- 11.25 Terhadap BAO yang masa simpannya pendek hendaklah lebih sering dilakukan pengujian. Sebagai contoh, terhadap BAO bioteknologi/biologi dan BAO lain yang masa simpannya satu tahun atau kurang, sampel stabilitas hendaklah diperoleh dan diuji tiap bulan untuk tiga bulan pertama dan pada interval tiga bulan setelahnya. Jika data yang ada mengonfirmasi bahwa stabilitas BAO tidak bermasalah, dapat

dipertimbangkan pengurangan interval uji spesifik (misal: pengujian 9 bulan).

- 11.26 Jika sesuai, kondisi penyimpanan stabilitas hendaklah konsisten dengan *ICH Guidelines on Stability*.

Penanggalan Kedaluwarsa dan Uji Ulang

- 11.27 Jika produk antara dimaksudkan untuk ditransfer di luar pengendalian manajemen bahan pabrik pembuat serta tanggal kedaluwarsa dan uji ulang telah disetujui, hendaklah tersedia informasi stabilitas pendukung (misal: data yang dipublikasikan, hasil uji).
- 11.28 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang BAO hendaklah berdasarkan pada evaluasi data yang berasal dari studi stabilitas. Umumnya digunakan tanggal uji ulang, bukan tanggal kedaluwarsa.
- 11.29 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang BAO awal dapat ditetapkan berdasarkan bets skala pilot jika (1) bets skala pilot menerapkan metode pembuatan dan prosedur yang menyimulasikan proses akhir yang akan digunakan pada skala pembuatan komersial; dan (2) mutu BAO representasikan bahan yang dipakai pada skala komersial.
- 11.30 Untuk tujuan uji ulang, hendaklah digunakan sampel yang representatif.

Sampel Pertinggal

- 11.31 Tujuan pengemasan dan penyimpanan sampel pertinggal adalah untuk evaluasi mutu bets BAO yang mungkin diperlukan di masa mendatang dan bukan untuk tujuan uji stabilitas.
- 11.32 Sampel pertinggal yang diidentifikasi secara tepat dari masing-masing bets BAO hendaklah disimpan selama satu tahun setelah tanggal

kedaluwarsa bets yang ditentukan oleh pembuat atau selama tiga tahun setelah distribusi bets, tergantung mana yang lebih lama. Untuk BAO dengan tanggal uji ulang, sampel pertinggal yang sama hendaklah disimpan selama tiga tahun setelah bets didistribusikan seluruhnya oleh pembuat.

- 11.33 Sampel pertinggal hendaklah disimpan dalam sistem kemasan yang sama dengan penyimpanan BAO atau sistem yang setara dengan atau yang lebih protektif daripada sistem kemasan di pasar. Jumlah yang memadai hendaklah disimpan untuk melakukan minimal dua analisis lengkap sesuai kompendial atau dua analisis lengkap spesifikasi jika tidak ada monografi farmakope.

BAB 12

VALIDASI

Kebijakan Validasi

- 12.1 Keseluruhan kebijakan perusahaan, arah dan pendekatan validasi, termasuk validasi proses produksi, prosedur pembersihan, metode analisis, prosedur pengujian pengawasan-selama-proses, sistem komputerisasi dan personel yang bertanggung jawab terhadap desain, pengkajian ulang, pengesahan dan dokumentasi tiap tahap validasi, hendaklah didokumentasikan.
- 12.2 Parameter/atribut kritis lazimnya diidentifikasi selama tahap pengembangan atau dari data historis; dan rentang yang diperlukan untuk operasi yang reproduibel hendaklah didefinisikan, termasuk:
- a) mendefinisikan BAO dalam hal atribut produk yang kritis;
 - b) mengidentifikasi parameter proses yang dapat memengaruhi atribut mutu yang kritis BAO;
 - c) menetapkan rentang tiap parameter proses yang kritis yang akan digunakan selama pengendalian pembuatan dan proses rutin.
- 12.3 Validasi hendaklah diperluas terhadap kegiatan yang diketahui bersifat kritis terhadap mutu dan kemurnian BAO.

Dokumentasi Validasi

- 12.4 Hendaklah dibuat protokol validasi tertulis yang merinci bagaimana suatu validasi proses tertentu akan dilaksanakan. Protokol hendaklah dikaji dan disetujui oleh unit mutu dan unit lain yang ditunjuk.
- 12.5 Protokol validasi hendaklah merinci langkah proses kritis dan kriteria keberterimaan serta tipe validasi yang akan dilaksanakan (misal retrospektif, prospektif, konkuren) dan jumlah proses produksi.
- 12.6 Laporan validasi yang mengacu pada protokol validasi hendaklah disiapkan, yang merangkum hasil yang diperoleh, memberikan komentar

terhadap penyimpangan yang ditemukan dan menarik kesimpulan yang tepat, termasuk memberikan rekomendasi perubahan untuk memperbaiki kekurangan.

12.7 Tiap variasi terhadap protokol validasi hendaklah didokumentasikan dengan justifikasi yang tepat.

Kualifikasi

12.8 Sebelum memulai kegiatan validasi proses, kualifikasi yang tepat terhadap peralatan kritis dan sistem penunjang hendaklah diselesaikan. Kualifikasi biasanya dilaksanakan dengan melakukan kegiatan berikut, baik masing-masing ataupun gabungan dari:

- a) Kualifikasi Desain (KD): verifikasi terdokumentasi bahwa desain fasilitas, peralatan atau sistem yang diusulkan sesuai dengan tujuan yang dimaksudkan.
- b) Kualifikasi Instalasi (KI): verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan atau sistem yang dipasang atau dimodifikasi sesuai dengan desain yang telah disetujui, rekomendasi pabrik pembuat dan/atau kebutuhan pengguna.
- c) Kualifikasi Operasional (KO): verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan atau sistem yang dipasang atau dimodifikasi bekerja sesuai tujuan dalam semua rentang operasi yang diantisipasi.
- d) Kualifikasi Kinerja (KK): verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan dan sistem penunjang yang terhubung secara bersama, dapat bekerja secara efektif dan reproduibel berdasarkan metode proses dan spesifikasi yang disetujui.

Pendekatan Validasi Proses

12.9 Validasi proses (VP) adalah bukti terdokumentasi yang menunjukkan bahwa proses yang dioperasikan dalam parameter yang ditetapkan dapat terlaksana secara efektif dan reproduibel untuk memproduksi produk antara atau BAO yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang telah ditetapkan sebelumnya.

12.10 Ada tiga pendekatan validasi. Validasi prospektif adalah pendekatan yang diutamakan, tetapi ada pengecualian jika pendekatan lain dapat

digunakan. Pendekatan tersebut dan penerapannya akan diuraikan pada butir-butir berikut.

- 12.11 Validasi prospektif hendaklah dilaksanakan untuk semua proses pembuatan BAO seperti yang dijelaskan pada Butir 12.3. Validasi prospektif yang dilaksanakan pada proses pembuatan BAO hendaklah diselesaikan sebelum distribusi komersial dari produk akhir obat yang dibuat dari BAO tersebut.
- 12.12 Validasi konkuren dapat diterapkan jika data dari replikasi produksi yang sudah dibuat tidak tersedia karena jumlah bets BAO yang telah diproduksi terbatas, bets BAO yang jarang diproduksi atau bets BAO yang diproduksi dengan proses tervalidasi yang telah dimodifikasi. Sebelum penyelesaian validasi konkuren, bets dapat diluluskan dan digunakan dalam produk akhir obat untuk distribusi komersial berdasarkan pada pemantauan dan pengujian yang seksama dari bets BAO.
- 12.13 Sebuah pengecualian dapat dibuat untuk validasi retrospektif yaitu untuk proses yang telah berjalan dengan baik dan telah digunakan tanpa perubahan bermakna terhadap mutu BAO berkaitan dengan perubahan bahan baku, peralatan, sistem, fasilitas atau proses produksi. Pendekatan validasi ini dapat digunakan bilamana:
 - a) atribut mutu dan parameter proses kritis telah diidentifikasi;
 - b) kriteria keberterimaan dan pengawasan-selama-proses telah ditetapkan dengan tepat;
 - c) tidak ada kegagalan proses/produk bermakna yang bukan disebabkan oleh kesalahan operator atau kegagalan peralatan yang tidak berhubungan dengan kesesuaian peralatan; dan
 - d) profil impuritas BAO telah ditetapkan.
- 12.14 Bets yang dipilih untuk validasi retrospektif hendaklah representatif untuk semua bets yang diproduksi selama periode pengkajian, termasuk bets yang tidak memenuhi spesifikasi dan jumlahnya cukup untuk menunjukkan konsistensi proses. Sampel pertinggal dapat diuji untuk memperoleh data untuk memvalidasi proses secara retrospektif.

Program Validasi Proses

- 12.15 Jumlah proses produksi yang digunakan untuk validasi hendaklah bergantung pada pertimbangan kerumitan proses atau besar perubahan proses. Untuk validasi prospektif dan konkuren tiga bets produksi berturut-turut yang sukses hendaklah digunakan sebagai panduan, tetapi mungkin terdapat situasi di mana proses produksi tambahan diperlukan untuk menjamin pembuktian konsistensi proses (misal proses BAO yang kompleks atau proses BAO dengan waktu penyelesaian yang diperpanjang). Untuk validasi retrospektif, secara umum data dari 10-30 bets berturut-turut hendaklah diperiksa untuk menilai konsistensi proses, tetapi jumlah bets yang lebih sedikit dapat diperiksa jika dijustifikasi.
- 12.16 Parameter proses kritis hendaklah diawasi dan dipantau selama studi validasi proses. Parameter proses yang tidak berkaitan dengan mutu, seperti variabel yang dikendalikan untuk pengurangan konsumsi energi atau pemakaian peralatan, tidak perlu dimasukkan dalam validasi proses.
- 12.17 Validasi proses hendaklah mengonfirmasi bahwa profil impuritas tiap BAO berada dalam rentang yang ditetapkan. Profil impuritas hendaklah sebanding dengan atau lebih baik daripada data historis dan, di mana berlaku, profil yang ditetapkan selama pengembangan proses atau terhadap bets yang digunakan untuk studi klinis dan toksikologis yang esensial.

Pengkajian Berkala Sistem Validasi

- 12.18 Sistem dan proses hendaklah dievaluasi secara berkala untuk memverifikasi bahwa sistem dan proses tersebut masih beroperasi sesuai hasil validasi. Revalidasi tidak perlu dilakukan jika tidak ada perubahan bermakna yang dibuat pada sistem atau proses dan hasil pengkajian mutu mengonfirmasi bahwa sistem atau proses secara konsisten memproduksi bahan sesuai spesifikasi.

Validasi Pembersihan

- 12.19 Prosedur pembersihan hendaklah divalidasi. Secara umum validasi pembersihan hendaklah diarahkan pada situasi atau tahap proses di mana kontaminasi atau pemindahan bahan menyebabkan risiko tertinggi pada mutu BAO. Sebagai contoh, pada produksi awal mungkin tidak perlu memvalidasi prosedur pembersihan peralatan jika residu dihilangkan dengan langkah pemurnian berikutnya.
- 12.20 Validasi prosedur pembersihan hendaklah menggambarkan pola penggunaan peralatan aktual. Jika beragam BAO atau produk antara dibuat dengan peralatan yang sama dan peralatan tersebut dibersihkan dengan proses yang sama, produk antara atau BAO yang representatif dapat dipilih untuk validasi pembersihan. Pemilihan ini hendaklah berdasarkan pada kelarutan dan tingkat kesulitan pembersihan serta kalkulasi batas residu berdasarkan potensi, toksisitas dan stabilitas.
- 12.21 Protokol validasi pembersihan hendaklah menjelaskan peralatan yang akan dibersihkan, prosedur, bahan, tingkat kebersihan yang dapat diterima, parameter yang dipantau dan dikendalikan, serta metode analisis. Protokol hendaklah juga menunjukkan tipe sampel yang akan diperoleh dan bagaimana sampel tersebut dikumpulkan dan diberi label.
- 12.22 Pengambilan sampel hendaklah meliputi cara usap, pembilasan atau metode lain (misal ekstraksi langsung) yang sesuai untuk mendeteksi residu larut dan yang tidak larut. Metode pengambilan sampel yang digunakan hendaklah mampu secara kuantitatif mengukur tingkat residu yang tertinggal pada permukaan peralatan setelah pembersihan. Pengambilan sampel dengan cara usap tidak dapat dipraktekkan jika permukaan yang kontak dengan produk tidak mudah dijangkau karena desain peralatan dan/atau keterbatasan proses (misal permukaan bagian dalam selang, pipa transfer, tanki pereaksi dengan lubang akses (*port*) kecil atau penanganan bahan toksik dan peralatan kecil yang rumit seperti *micronizer* dan *microfluidizer*).
- 12.23 Hendaklah digunakan metode analisis tervalidasi yang memiliki sensitivitas untuk mendeteksi residu atau kontaminan. Batas deteksi

masing- masing metode analisis hendaklah cukup sensitif untuk mendeteksi tingkat residu atau kontaminan yang dapat diterima yang telah ditetapkan. Metode tingkat perolehan kembali yang dapat dicapai hendaklah ditetapkan. Batas residu hendaklah praktis, dapat dicapai, dapat diverifikasi dan berdasarkan pada residu yang paling mudah terlepas. Batas dapat ditetapkan berdasarkan aktivitas minimum farmakologis, toksikologis atau fisiologis yang diketahui dari BAO atau komponennya yang paling mudah terlepas.

- 12.24 Studi pembersihan/sanitasi peralatan hendaklah ditujukan terhadap kontaminasi mikrobiologi dan endotoksin untuk semua proses di mana ada kebutuhan untuk mengurangi jumlah total mikroba atau endotoksin dalam BAO atau proses lain di mana kontaminasi seperti itu perlu diperhatikan (misal BAO nonsteril yang digunakan untuk pembuatan produk steril).
- 12.25 Prosedur pembersihan hendaklah dipantau pada interval yang ditetapkan - setelah validasi - untuk memastikan prosedur ini efektif saat digunakan selama produksi rutin. Jika memungkinkan kebersihan peralatan dapat dipantau dengan pengujian analisis dan pemeriksaan visual. Inspeksi visual dapat mendeteksi kontaminasi yang besar dan terkumpul di area kecil yang tidak dapat dideteksi dengan pengambilan sampel dan/atau analisis.

Validasi Metode Analisis

- 12.26 Metode analisis hendaklah divalidasi kecuali metode yang digunakan tersebut terdapat dalam farmakope yang relevan atau rujukan standar lain yang diakui. Meskipun demikian kesesuaian semua metode pengujian yang digunakan hendaklah diverifikasi pada kondisi aktual penggunaan dan didokumentasikan.
- 12.27 Metode hendaklah divalidasi dengan mempertimbangkan karakteristik yang tercakup dalam *ICH Guidelines* tentang validasi metode analisis. Tingkat validasi analitis yang dilaksanakan hendaklah menggambarkan tujuan analisis dan tahapan proses produksi BAO.
- 12.28 Kualifikasi peralatan analitis yang tepat hendaklah dipertimbangkan sebelum memulai validasi metode analisis.

- 12.29 Catatan lengkap hendaklah dibuat untuk tiap modifikasi metode analisis yang tervalidasi. Catatan seperti itu hendaklah mencakup alasan modifikasi dan data yang tepat untuk memverifikasi di mana modifikasi tersebut memberikan hasil yang akurat dan dapat dipercaya sesuai metode yang ditetapkan.

BAB 13

PENGENDALIAN TERHADAP PERUBAHAN

- 13.1 Sistem pengendalian perubahan formal hendaklah ditetapkan untuk mengevaluasi semua perubahan yang mungkin memengaruhi produksi dan pengendalian produk antara atau BAO.
- 13.2 hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk identifikasi, dokumentasi, pengkajian yang tepat dan persetujuan perubahan bahan baku, spesifikasi, metode analisis, fasilitas, sistem pendukung, peralatan (termasuk perangkat keras komputer), tahap proses, label dan bahan pengemas, serta perangkat lunak komputer.
- 13.3 Tiap pengajuan perubahan yang relevan dengan CPBBAOB hendaklah dibuat draft, dikaji dan disetujui oleh unit organisasi yang terkait dengan perubahan tersebut, serta dikaji dan disetujui oleh unit mutu.
- 13.4 Dampak potensial dari perubahan yang diajukan terhadap mutu produk antara atau BAO hendaklah dievaluasi. Suatu prosedur klasifikasi dapat membantu dalam penentuan tingkat pengujian, validasi dan dokumentasi yang diperlukan untuk menjustifikasi perubahan terhadap proses tervalidasi. Perubahan dapat diklasifikasikan (misal sebagai minor atau mayor) tergantung sifat dan besar perubahan serta dampak dari perubahan tersebut terhadap proses. Pertimbangan ilmiah hendaklah menetapkan pengujian dan studi validasi tambahan yang tepat untuk menjustifikasi suatu perubahan dalam proses yang tervalidasi.
- 13.5 Saat menerapkan perubahan yang disetujui, hendaklah diambil tindakan untuk memastikan bahwa semua dokumen yang terpengaruh oleh perubahan tersebut direvisi.

- 13.6 Setelah perubahan diimplementasikan hendaklah dilakukan evaluasi terhadap beberapa bets pertama yang diproduksi atau diuji dengan menggunakan perubahan tersebut.
- 13.7 Potensi perubahan kritis yang memengaruhi pengujian ulang atau tanggal kedaluwarsa yang ditetapkan hendaklah dievaluasi. Jika diperlukan, sampel produk antara atau BAO yang diproduksi dengan proses yang dimodifikasi dapat dimasukkan ke dalam program stabilitas dipercepat dan/atau dapat ditambahkan pada program pemantauan stabilitas.
- 13.8 Pabrik pembuat bentuk sediaan yang sedang menggunakan BAO hendaklah diberitahu mengenai perubahan terhadap prosedur pengendalian produksi dan proses yang dapat berdampak terhadap mutu BAO.

BAB 14

PENOLAKAN DAN PENGGUNAAN ULANG BAHAN

Penolakan

- 14.1 Produk antara dan BAO yang gagal memenuhi spesifikasi hendaklah diberi identitas sesuai status dan dikarantina. Produk antara atau BAO tersebut dapat diproses ulang atau dikerjakan ulang seperti diuraikan di bawah ini. Disposisi akhir bahan yang ditolak hendaklah dicatat.

Pengolahan Ulang

- 14.2 Mengembalikan produk antara atau BAO, termasuk yang tidak memenuhi standar atau spesifikasi, ke dalam proses dan pengolahan ulang dengan mengulangi tahap kristalisasi atau tahap manipulasi kimia atau fisika yang tepat (misal: destilasi, filtrasi, kromatografi, penggilingan) yang merupakan bagian dari proses pembuatan, secara umum dapat diterima. Bagaimanapun, jika pengolahan ulang seperti itu dilakukan terhadap sebagian besar bets, pengolahan ulang tersebut hendaklah dimasukkan sebagai bagian dari proses pembuatan standar.

- 14.3 Pelanjutan suatu langkah proses setelah suatu uji pengawasan-selama-proses yang menunjukkan bahwa langkah tersebut tidak lengkap, dianggap sebagai bagian dari proses normal. Hal ini tidak dianggap sebagai pengolahan ulang.
- 14.4 Mengembalikan bahan tidak tereaksi ke dalam suatu proses dan mengulangi reaksi kimia dianggap sebagai pengolahan ulang kecuali hal ini merupakan bagian dari proses yang ditetapkan. Pengolahan ulang demikian hendaklah didahului dengan evaluasi secara seksama untuk memastikan mutu produk antara atau BAO tidak terpengaruh dampak buruk berkaitan dengan potensi pembentukan produk-samping dan bahan hasil reaksi berlebihan (over-reacted).

Pengerjaan Ulang

- 14.5 Sebelum keputusan diambil terhadap pengerjaan ulang bets yang tidak sesuai standar atau spesifikasi yang ditetapkan, hendaklah dilakukan investigasi terhadap alasan ketidaksesuaian.
- 14.6 Terhadap bets yang dikerjakan ulang hendaklah dilakukan evaluasi dan pengujian yang sesuai, uji stabilitas bila diperlukan dan dokumentasi yang menunjukkan bahwa produk hasil pengerjaan ulang memiliki mutu setara dengan yang diproduksi melalui proses orisinal. Validasi konkuren sering merupakan pendekatan validasi yang tepat untuk prosedur pengerjaan ulang. Hal ini memungkinkan suatu protokol menetapkan prosedur pengerjaan ulang, cara pelaksanaan dan hasil yang diharapkan. Jika hanya ada satu bets yang harus dikerjakan ulang, maka satu laporan dapat dibuat dan bets tersebut diluluskan untuk distribusi segera setelah dinyatakan lulus pengujian.
- 14.7 Hendaklah prosedur dapat membandingkan profil impuritas dari masing-masing bets yang dikerjakan ulang dengan bets yang dibuat dengan proses yang telah ditetapkan. Jika metode analisis rutin tidak memadai untuk mengarakterisasi bets yang dikerjakan ulang, hendaklah digunakan metode tambahan.

Perolehan Kembali Bahan dan Pelarut

- 14.8 Perolehan kembali (misal dari *mother liquor* atau filtrat) reaktan, produk antara atau BAO dapat diterima, jika menggunakan prosedur yang disetujui untuk proses perolehan kembali dan bahan perolehan tersebut memenuhi spesifikasi yang sesuai tujuan penggunaannya.
- 14.9 Pelarut hasil perolehan kembali dapat digunakan lagi dalam proses yang sama atau yang berbeda, asalkan prosedur perolehan kembali dikendalikan dan dipantau untuk memastikan pelarut perolehan kembali memenuhi standar yang sesuai sebelum digunakan lagi atau dicampur dengan bahan lain yang disetujui.
- 14.10 Pelarut dan pereaksi yang belum pernah digunakan serta pelarut dan pereaksi hasil perolehan kembali dapat dikombinasi jika hasil pengujian yang memadai telah menunjukkan kesesuaiannya untuk semua proses pembuatan di mana digunakan.
- 14.11 Penggunaan pelarut hasil perolehan kembali, *mother liquor* dan bahan perolehan kembali lain hendaklah didokumentasikan secara memadai.

Pengembalian

- 14.12 Produk antara atau BAO yang dikembalikan hendaklah diberi identitas status yang sesuai dan dikarantina.
- 14.13 Jika kondisi penyimpanan atau pengiriman sebelum atau selama pengembalian produk antara atau BAO atau kondisi wadah menimbulkan keraguan akan mutunya, produk antara atau BAO yang dikembalikan hendaklah diproses ulang, dikerjakan ulang atau dimusnahkan dengan tepat.
- 14.14 Catatan untuk produk antara atau BAO yang dikembalikan hendaklah disimpan. Untuk tiap pengembalian, dokumentasi hendaklah mencakup:
- a) nama dan alamat penerima,
 - b) nama produk antara atau BAO, nomor bets dan jumlah yang dikembalikan,

- c) alasan pengembalian, dan
- d) penggunaan atau pemusnahan produk antara atau BAO yang dikembalikan.

BAB 15

KELUHAN DAN PENARIKAN

- 15.1 Semua keluhan yang berkaitan dengan mutu, apakah yang diterima secara lisan atau tertulis hendaklah dicatat dan diinvestigasi menurut suatu prosedur tertulis.
- 15.2 Catatan keluhan hendaklah mencakup:
- a) nama dan alamat pengaju keluhan;
 - b) nama (dan, jika perlu jabatan) dan nomor telepon orang yang menyampaikan keluhan;
 - c) sifat keluhan (termasuk nama dan no. bets BAO);
 - d) tanggal keluhan diterima;
 - e) tindakan awal yang diambil (termasuk tanggal dan identitas personel pengambil tindakan);
 - f) tindak lanjut yang telah diambil;
 - g) respon yang diberikan kepada pengaju asal keluhan (termasuk tanggal respon dikirimkan); dan
 - h) keputusan akhir terhadap bets/lot produk antara atau BAO.
- 15.3 Catatan keluhan hendaklah disimpan untuk mengevaluasi tren, frekuensi produk terkait dan tingkat keseriusan dengan pertimbangan untuk mengambil tindakan tambahan dan jika perlu, tindakan perbaikan secepatnya.
- 15.4 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang mendefinisikan keadaan apa saja yang dipertimbangkan untuk melakukan penarikan produk antara atau BAO.
- 15.5 Prosedur penarikan hendaklah menetapkan siapa yang dilibatkan dalam mengevaluasi informasi, bagaimana penarikan dimulai, siapa yang

diinformasikan tentang penarikan dan bagaimana bahan yang ditarik diperlakukan.

- 15.6 Pada situasi yang serius atau berpotensi mengancam kehidupan, Badan POM dan/atau otoritas internasional hendaklah diinformasikan dan dimintakan sarannya.

BAB 16

PABRIK (TERMASUK LABORATORIUM) PENERIMA KONTRAK

- 16.1 Semua Penerima Kontrak hendaklah memenuhi CPBBAOB seperti tercantum dalam Aneks ini. Pertimbangan khusus hendaklah diberikan untuk pencegahan kontaminasi silang dan untuk memastikan ketertelusuran.
- 16.2 Penerima Kontrak hendaklah dievaluasi oleh Pemberi Kontrak untuk memastikan kepatuhan terhadap CPBBAOB mengenai kegiatan spesifik yang terjadi di pabrik penerima kontrak.
- 16.3 Hendaklah tersedia kontrak tertulis dan disetujui atau persetujuan formal antara Pemberi dan Penerima Kontrak yang menjelaskan tanggung jawab CPBBAOB secara rinci, termasuk tindakan terkait mutu oleh masing-masing pihak.
- 16.4 Kontrak hendaklah mencakup pemberian izin bagi Pemberi Kontrak untuk mengaudit fasilitas Penerima Kontrak mengenai kepatuhan terhadap CPBBAOB.
- 16.5 Jika subkontrak diizinkan, Penerima Kontrak tidak boleh memberikan kepada pihak ketiga pekerjaan mana pun yang dipercayakan kepadanya sesuai kontrak, tanpa sebelumnya ada evaluasi dan persetujuan dari Pemberi Kontrak mengenai kesepakatan tersebut.
- 16.6 Catatan pembuatan dan laboratorium hendaklah disimpan dan selalu tersedia di pabrik Penerima Kontrak di mana kegiatan dilakukan.

- 16.7 Perubahan proses, peralatan, metode pengujian, spesifikasi atau persyaratan kontrak lain tidak boleh dilakukan kecuali Pemberi Kontrak diinformasikan dan menyetujui perubahan tersebut.

BAB 17

AGEN, PERANTARA, PEDAGANG, DISTRIBUTOR, PERUSAHAAN PENGEMASAN ULANG DAN PERUSAHAAN PELABELAN ULANG

Penerapan

- 17.1 Bab ini berlaku untuk pihak manapun, kecuali pabrik orisinal, yang boleh memperdagangkan dan/atau memiliki, mengemas ulang, melabel ulang, memanipulasi, mendistribusikan atau menyimpan BAO atau produk antara.
- 17.2 Semua agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah mematuhi CPBBAOB seperti dijelaskan dalam Aneks ini.

Ketertelusuran BAO dan Produk Antara yang Didistribusikan

- 17.3 Para agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah memastikan ketertelusuran yang lengkap dari BAO dan produk antara yang didistribusikan. Dokumen yang disimpan dan tersedia hendaklah mencakup:
- a) identitas pabrik orisinal;
 - b) alamat pabrik orisinal;
 - c) surat pesanan;
 - d) surat pemuatan barang/ *bills of lading* (dokumentasi transportasi);
 - e) dokumen penerimaan;
 - f) nama atau tujuan pengiriman BAO atau produk antara;
 - g) nama pabrik pembuat dan nomor bets BAO atau produk antara;
 - h) catatan transportasi dan distribusi;
 - i) semua Sertifikat Analisis yang otentik, termasuk yang diterbitkan pabrik orisinal;

- j) tanggal uji ulang atau tanggal kedaluwarsa.

Manajemen Mutu

- 17.4 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemasan ulang atau perusahaan pelabelan ulang hendaklah menetapkan, mendokumentasikan dan mengimplementasikan sistem manajemen mutu yang efektif, seperti dijelaskan pada Bab 2 Manajemen Mutu.

Pengemasan Ulang, Pelabelan Ulang dan Penyimpanan BAO dan Produk Antara

- 17.5 Pengemasan ulang, pelabelan ulang dan penyimpanan BAO dan produk antara hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian CPBBAOB yang tepat, sebagaimana tercantum pada Pedoman ini, untuk mencegah campur baur dan kehilangan identitas atau kemurnian BAO atau produk antara.
- 17.6 Pengemasan ulang hendaklah dilakukan dalam kondisi lingkungan yang tepat untuk mencegah kontaminasi dan kontaminasi silang.

Stabilitas

- 17.7 Studi stabilitas untuk menjustifikasi tanggal kedaluwarsa atau uji ulang yang ditetapkan hendaklah dilakukan jika BAO atau produk antara dikemas ulang dalam tipe wadah yang berbeda dengan yang digunakan oleh pabrik pembuat BAO atau produk antara.

Transfer Informasi

- 17.8 Agen, perantara, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah mentransfer semua informasi tentang mutu atau regulasi yang diterima dari pabrik pembuat BAO atau produk antara kepada pelanggan maupun dari pelanggan kepada pabrik pembuat BAO atau produk antara.

- 17.9 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang yang memasok BAO atau produk antara kepada pelanggan hendaklah memberikan nama pabrik BAO atau produk antara orisinal dan nomor bets yang dipasok.
- 17.10 Jika diminta, agen hendaklah juga memberikan identitas pabrik BAO atau produk antara orisinal kepada Badan POM. Pabrik orisinal dapat merespons Badan POM secara langsung atau melalui agen yang diberi wewenang, tergantung pada hubungan legal antara agen yang diberi wewenang dan pabrik BAO atau produk antara orisinal. (Dalam konteks ini “diberi wewenang” mengacu kepada wewenang yang diberikan oleh pabrik orisinal).
- 17.11 Petunjuk khusus untuk Sertifikat Analisis yang dicakup dalam Butir 11.15 – 11.19 hendaklah dipenuhi.

Penanganan Keluhan dan Penarikan Kembali

- 17.12 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah memelihara catatan keluhan dan penarikan, seperti yang tercantum pada Bab 15 Keluhan dan Penarikan, untuk semua keluhan dan penarikan yang ditujukan kepada mereka.
- 17.13 Jika situasi mengharuskan, hendaklah dilakukan pengkajian keluhan oleh para agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang dengan pabrik orisinal BAO atau produk antara untuk menentukan apakah tindak lanjut perlu dilakukan, terhadap pelanggan lain yang mungkin telah menerima BAO atau produk antara yang sama, atau dengan Badan POM atau dengan keduanya. Investigasi terhadap penyebab keluhan atau penarikan hendaklah dilakukan dan didokumentasikan oleh pihak yang berkepentingan.
- 17.14 Jika keluhan direferensikan ke pabrik orisinal BAO atau produk antara, catatan yang disimpan oleh agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah mencantumkan semua respons yang diterima dari pabrik orisinal BAO atau produk antara (termasuk tanggal dan informasi yang diberikan).

Penanganan Produk Kembali

17.15 Produk kembali hendaklah ditangani seperti yang dijelaskan dalam Butir 14.14. Semua agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah menyimpan dokumentasi dari BAO dan produk antara yang dikembalikan.

BAB 18**PEDOMAN SPESIFIK UNTUK BAO YANG DIBUAT DENGAN CARA KULTUR SEL/FERMENTASI****Umum**

- 18.1 Bab 18 dimaksudkan untuk menjelaskan pengawasan khusus untuk BAO atau produk antara yang dibuat dengan kultur sel atau fermentasi dengan menggunakan organisme alami atau rekombinan dan yang belum cukup diuraikan di bab sebelumnya. Ini tidak dimaksudkan sebagai bab yang berdiri sendiri. Secara umum, prinsip CPBBAOB di bab lain tetap berlaku. Perlu dicatat bahwa prinsip fermentasi untuk proses “klasik” untuk memproduksi molekul kecil dan untuk proses yang menggunakan organisme rekombinan dan non- rekombinan untuk memproduksi protein dan/atau polipeptida adalah sama, walaupun tingkat pengendalian akan berbeda. Jika perlu, bab ini akan menjelaskan perbedaan tersebut. Secara umum, tingkat pengendalian untuk proses bioteknologi yang digunakan untuk memproduksi protein dan polipeptida lebih besar daripada untuk proses fermentasi klasik.
- 18.2 Istilah “proses bioteknologi” (biotek) mengacu kepada penggunaan sel atau organisme yang telah dibiakkan atau dimodifikasi dengan DNA rekombinan, hibridoma atau teknologi lain untuk memproduksi BAO. BAO yang diproduksi dengan proses bioteknologi biasanya terdiri dari zat dengan berat molekul tinggi, seperti protein dan polipeptida, untuk mana pedoman spesifik diberikan di bab ini. BAO tertentu dengan berat molekul rendah, seperti antibiotik, asam amino, vitamin dan karbohidrat, juga dapat diproduksi dengan teknologi DNA rekombinan. Tingkat pengawasan BAO tipe ini sama dengan yang diterapkan untuk fermentasi klasik.
- 18.3 Istilah “fermentasi klasik” mengacu pada proses yang menggunakan mikroorganisme alami dan/atau dimodifikasi dengan metode

konvensional (misal iradiasi atau mutagenesis kimiawi) untuk memproduksi BAO. BAO yang diproduksi dengan cara “fermentasi klasik” biasanya merupakan produk dengan berat molekul rendah seperti antibiotik, asam amino, vitamin dan karbohidrat.

- 18.4 Produksi BAO atau produk antara dari kultur sel atau fermentasi melibatkan proses biologi seperti pembiakan sel atau ekstraksi dan pemurnian bahan dari organisme hidup. Perlu dicatat bahwa mungkin ada tahap proses tambahan, seperti modifikasi fisikokimia yang merupakan bagian dari proses pembuatan. Bahan baku yang digunakan (media, komponen dasar) dapat berpotensi terhadap pertumbuhan cemaran mikrobiologi. Tergantung pada sumber, metode penyiapan dan tujuan penggunaan BAO atau produk antara, mungkin diperlukan pengendalian bioburden, kontaminasi virus dan/atau endotoksin selama pembuatan dan pemantauan proses pada tahap yang tepat.
- 18.5 Pengawasan yang tepat hendaklah ditetapkan pada semua tahap pembuatan untuk menjamin mutu produk antara dan/atau BAO. Sementara Pedoman ini mulai pada langkah kultur sel/fermentasi, langkah sebelumnya (misal pembuatan bank sel) hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian proses yang tepat. Pedoman ini meliputi kultur sel/fermentasi sejak sebuah vial dari bank sel yang diambil kembali untuk penggunaan dalam pembuatan.
- 18.6 Hendaklah digunakan pengendalian peralatan dan lingkungan yang tepat untuk meminimalkan risiko kontaminasi. Kriteria keberterimaan mutu lingkungan dan frekuensi pemantauan hendaklah tergantung pada tahap dalam produksi dan kondisi produksi (terbuka, tertutup atau sistem yang terkungkung/*contained*).
- 18.7 Secara umum, pengendalian proses hendaklah mempertimbangkan:
- a) pemeliharaan Bank Sel Kerja (bila tepat);
 - b) inokulasi dan ekspansi kultur yang semestinya;
 - c) pengendalian parameter operasional kritis selama fermentasi/kultur sel;
 - d) pemantauan proses pertumbuhan sel, kemampuan hidup (untuk sebagian besar proses kultur sel) dan produktivitas bila tepat;
 - e) prosedur pemanenan dan pemurnian yang menghilangkan sel, kotoran sel dan komponen media dengan tetap melindungi produk

antara atau BAO dari kontaminasi (terutama mikroba) dan dari penurunan mutu;

- f) pemantauan *bioburden* dan, jika diperlukan, tingkat endotoksin pada tahap produksi yang tepat; dan
- g) perhatian pengamanan terhadap virus seperti dijelaskan dalam *ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.

18.8 Jika diperlukan, hendaklah dibuktikan penghilangan komponen media, protein sel inang, impuritas lain terkait proses, impuritas terkait produk dan kontaminan.

Pemeliharaan Bank Sel dan Penyimpanan Catatannya

- 18.9 Akses ke bank sel hendaklah dibatasi untuk personel yang berwenang.
- 18.10 Bank sel hendaklah dijaga dalam kondisi penyimpanan yang dirancang untuk mempertahankan viabilitas dan mencegah kontaminasi.
- 18.11 Catatan penggunaan vial dari bank sel dan kondisi penyimpanan hendaklah dijaga.
- 18.12 Jika diperlukan, bank sel hendaklah dipantau secara periodik untuk menentukan kesesuaian penggunaan.
- 18.13 Untuk pembahasan mengenai perbankan sel yang lebih lengkap lihat pedoman *ICH Guideline Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*.

Kultur Sel/Fermentasi

- 18.14 Jika memungkinkan, hendaklah digunakan sistem tertutup atau terkungkung apabila diperlukan penambahan substrat sel, media, dapar dan gas secara aseptik. Jika inokulasi pada bejana awal atau transfer

berikut atau penambahan (media, dapar) dilakukan dalam bejana terbuka, hendaklah tersedia prosedur dan dilakukan pengendalian untuk meminimalkan risiko kontaminasi.

- 18.15 Jika mutu BAO dapat dipengaruhi oleh kontaminasi mikroba, manipulasi dengan menggunakan bejana terbuka hendaklah dilaksanakan dalam kabinet *biosafety* atau lingkungan terkendali yang setara.
- 18.16 Personel hendaklah mengenakan pakaian yang sesuai dan melaksanakan pengamanan khusus dalam menangani kultur.
- 18.17 Parameter operasional kritis (misal: suhu, pH, kecepatan agitasi, penambahan gas, tekanan) hendaklah dipantau untuk menjamin konsistensinya dengan proses yang telah ditetapkan. Pertumbuhan sel, viabilitas (untuk sebagian besar proses kultur sel) dan, jika diperlukan, produktivitas hendaklah dipantau. Parameter kritis akan bervariasi dari satu proses ke proses lain dan untuk fermentasi klasik, parameter tertentu (misal: viabilitas sel) mungkin tidak perlu dipantau.
- 18.18 Peralatan kultur sel hendaklah dibersihkan dan disterilisasi setelah digunakan. Selayaknya peralatan fermentasi hendaklah dibersihkan dan disanitasi atau disterilisasi.
- 18.19 Media kultur hendaklah disterilisasi sebelum digunakan, bila diperlukan untuk melindungi mutu BAO.
- 18.20 Hendaklah tersedia prosedur yang sesuai untuk mendeteksi kontaminasi dan menentukan tindakan tepat yang akan diambil. Tindakan ini hendaklah mencakup prosedur untuk menentukan dampak kontaminasi terhadap produk dan untuk menghilangkan kontaminasi pada peralatan dan mengembalikan peralatan tersebut ke kondisi untuk digunakan pada betas berikut. Organisme asing yang diamati selama proses fermentasi hendaklah diidentifikasi selayaknya dan, jika perlu, efeknya terhadap mutu produk hendaklah dievaluasi. Hasil evaluasi tersebut hendaklah dipertimbangkan dalam pemberian disposisi bahan yang diproduksi.

18.21 Catatan peristiwa kontaminasi hendaklah dipelihara.

18.22 Peralatan yang dipakai bersama (*multi-product*) mungkin membutuhkan pengujian tambahan yang sesuai setelah pembersihan antar-produk yang diproduksi secara berurutan untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang.

Pemanenan, Isolasi dan Pemurnian

18.23 Tahap pemanenan, baik untuk memindahkan sel atau komponen selular atau untuk mengumpulkan komponen sel setelah disrupsi hendaklah dilaksanakan dalam peralatan dan area yang dirancang untuk meminimalkan risiko kontaminasi.

18.24 Prosedur pemanenan dan pemurnian yang menghilangkan atau menginaktivasi organisme yang memproduksi, reruntuhan seluler (*cellular debris*) dan komponen media (sambil meminimalkan degradasi, kontaminasi dan kehilangan mutu) hendaklah sesuai untuk memastikan produk antara atau BAO diperoleh kembali dengan mutu yang konsisten.

18.25 Semua peralatan hendaklah dibersihkan secara tepat dan selayaknya, disanitasi setelah digunakan. Produksi sejumlah betas produk yang sama secara berurutan tanpa dilakukan pembersihan dapat diterapkan jika mutu produk antara atau BAO tidak terpengaruh.

18.26 Jika sistem terbuka digunakan, purifikasi hendaklah dilaksanakan pada kondisi lingkungan yang tepat untuk menjaga mutu produk.

18.27 Pengendalian tambahan, seperti penggunaan resin kromatografi yang didedikasikan atau pengujian tambahan, mungkin diperlukan jika peralatan akan digunakan untuk berbagai produk.

Langkah Penghilangan/Inaktivasi Viral

- 18.28 Untuk informasi yang lebih spesifik lihat pedoman *ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.
- 18.29 Untuk beberapa proses, penghilangan viral dan langkah inaktivasi viral adalah langkah proses kritis dan hendaklah dilakukan dengan parameter yang telah divalidasi.
- 18.30 Tindakan pengamanan yang sesuai hendaklah diambil untuk mencegah potensi kontaminasi viral dari langkah penghilangan/inaktivasi pra-viral ke pasca-viral. Oleh karena itu, proses terbuka hendaklah dilakukan pada area yang terpisah dari aktivitas pengolahan lain dan mempunyai unit pengendalian udara terpisah.
- 18.31 Peralatan yang sama tidak lazim digunakan untuk langkah purifikasi yang berbeda. Tetapi, jika peralatan yang sama harus digunakan, peralatan hendaklah dibersihkan secara tepat dan disanitasi sebelum digunakan kembali. Pengamanan yang tepat hendaklah diberikan untuk mencegah risiko virus terbawa dari langkah sebelumnya (misal: melalui peralatan atau lingkungan).

BAB 19

BAHAN AKTIF OBAT YANG DIGUNAKAN DALAM UJI KLINIK

Umum

- 19.1 Tidak semua pengendalian yang ada pada bab sebelumnya dari Pedoman ini sesuai untuk pembuatan BAO baru untuk penggunaan investigasional selama masa pengembangannya. Bab 19 ini mencakup pedoman unik yang spesifik untuk keadaan ini.
- 19.2 Pengendalian dalam pembuatan BAO yang digunakan untuk uji klinik hendaklah konsisten dengan tahap pengembangan produk obat yang menggunakan BAO tersebut. Prosedur proses dan pengujian hendaklah fleksibel untuk memungkinkan perubahan seiring dengan peningkatan pengetahuan mengenai proses dan uji klinis dari produk obat sejak tahap pra-klinis sampai pada tahap klinis. Ketika pengembangan obat mencapai tahap di mana BAO diproduksi untuk digunakan dalam pembuatan obat untuk uji klinis, pabrik pembuat hendaklah

memastikan bahwa BAO tersebut dibuat di fasilitas yang tepat dengan menggunakan prosedur produksi dan pengawasan yang sesuai untuk memastikan mutu BAO.

Mutu

- 19.3 Konsep CPBBAOB yang tepat hendaklah diterapkan pada produksi BAO untuk digunakan dalam uji klinik dengan mekanisme yang sesuai untuk pelulusan tiap bets.
- 19.4 Unit mutu yang independen dari produksi hendaklah dibentuk untuk melakukan pelulusan atau penolakan masing-masing bets BAO untuk uji klinik.
- 19.5 Beberapa fungsi pengujian yang biasanya dilakukan oleh unit mutu dapat dilakukan oleh unit organisasi lain.
- 19.6 Tindakan mutu hendaklah mencakup sistem pengujian bahan baku, bahan pengemas, produk antara dan BAO.
- 19.7 Masalah proses dan mutu hendaklah dievaluasi.
- 19.8 Pelabelan BAO untuk uji klinik hendaklah diawasi dengan tepat dan pelabelan ini hendaklah memberi identitas bahan tersebut untuk penggunaan investigasi.

Peralatan dan Fasilitas

- 19.9 Selama semua tahap pengembangan klinis, termasuk penggunaan fasilitas skala kecil atau laboratorium untuk membuat bets BAO untuk uji klinik, hendaklah tersedia prosedur untuk memastikan bahwa peralatan dikalibrasi, bersih dan sesuai dengan tujuan penggunaannya.

- 19.10 Prosedur untuk penggunaan fasilitas hendaklah memastikan bahwa bahan ditangani dengan cara yang dapat meminimalkan risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.

Pengawasan Bahan Baku

- 19.11 Bahan baku yang digunakan dalam produksi BAO untuk uji klinik hendaklah dievaluasi melalui pengujian atau diterima berdasarkan hasil analisis pemasok dan dikenakan pengujian identitas. Bila suatu bahan dianggap berbahaya, hasil analisis pemasok dianggap cukup.
- 19.12 Dalam beberapa hal kesesuaian bahan baku sebelum digunakan dapat diterima berdasarkan pemenuhan hasil reaksi skala kecil (yaitu uji penggunaan), daripada hanya pengujian analisis.

Produksi

- 19.13 Produksi BAO untuk penggunaan uji klinik hendaklah didokumentasikan pada buku catatan laboratorium, catatan bets atau dengan cara lain yang sesuai. Dokumen ini hendaklah meliputi informasi tentang penggunaan bahan produksi, peralatan, proses dan observasi ilmiah.
- 19.14 Hasil yang diharapkan dapat lebih bervariasi dan tidak selalu tepat seperti hasil yang diharapkan pada proses komersial. Investigasi terhadap variasi hasil tidak diperlukan.

Validasi

- 19.15 Validasi proses produksi BAO untuk uji klinik lazimnya tidak tepat, di mana suatu bets tunggal BAO diproduksi atau di mana perubahan proses selama pengembangan BAO menyebabkan replikasi bets menjadi sulit atau tidak eksak. Kombinasi pengendalian, kalibrasi dan, bila perlu, kualifikasi peralatan memberi kepastian mutu BAO selama tahap pengembangan ini.

- 19.16 Validasi proses hendaklah dilakukan sesuai dengan Bab 12 Validasi bila bets diproduksi untuk penggunaan komersial, bahkan bila bets diproduksi pada skala pilot atau kecil.

Perubahan

- 19.17 Seiring dengan penambahan pengetahuan dan peningkatan skala produksi, perubahan diprediksi terjadi selama pengembangan. Tiap perubahan pada produksi, spesifikasi atau prosedur pengujian hendaklah dicatat secara memadai.

Pengawasan Laboratorium

- 19.18 Karena metode analisis yang dilakukan untuk mengevaluasi suatu bets dari BAO untuk uji klinik mungkin belum divalidasi, hendaklah metode tersebut memadai secara ilmiah.
- 19.19 Hendaklah ada suatu sistem untuk penyimpanan sampel pertinggal dari semua bets. Sistem ini hendaklah memastikan bahwa ada suatu jumlah yang cukup dari tiap sampel pertinggal disimpan untuk suatu jangka waktu yang sesuai setelah pelulusan, terminasi atau penghentian dari suatu pengajuan izin penggunaan dalam uji klinik.
- 19.20 Penanggalan kedaluwarsa dan uji ulang yang didefinisikan pada Butir 11.27 - 11.30 berlaku untuk BAO yang sudah ada juga digunakan pada uji klinik. Untuk BAO yang baru Butir 11.27 - 11.30 lazimnya tidak berlaku pada tahap awal uji klinik.

Dokumentasi

- 19.21 Hendaklah ada suatu sistem untuk memastikan bahwa informasi yang diperoleh selama pengembangan dan pembuatan BAO untuk uji klinik didokumentasikan dan tersedia.

- 19.22 Pengembangan dan implementasi metode analisis yang digunakan untuk mendukung pelulusan suatu BAO untuk uji klinik hendaklah didokumentasikan dengan tepat.
- 19.23 Hendaklah digunakan suatu sistem untuk menyimpan catatan dan dokumen produksi serta pengawasan. Sistem ini hendaklah memastikan bahwa catatan dan dokumen disimpan untuk jangka waktu yang sesuai setelah pelulusan, terminasi atau penghentian dari suatu pengajuan izin penggunaan dalam uji klinik.

GLOSARIUM

Dalam Aneks ini digunakan definisi berikut; dalam konteks lain terminologi ini dapat mempunyai arti yang berbeda.

Bahan

Istilah umum yang digunakan untuk menunjukkan bahan baku (bahan awal, reagensia, pelarut), bahan pembantu proses, produk antara, BAO dan bahan pengemas dan label.

Bahan Awal untuk Bahan Aktif Obat

Bahan baku, produk antara atau BAO yang digunakan untuk memproduksi BAO dan fragmen struktural bermakna dalam struktur BAO. Suatu bahan awal untuk BAO dapat berupa barang niaga yang dibeli dari satu atau lebih pemasok di bawah kontrak atau persetujuan komersial atau diproduksi sendiri. Bahan awal untuk BAO lazimnya mempunyai sifat dan struktur kimiawi tertentu.

Bahan Baku

Suatu istilah umum yang digunakan untuk menyebut bahan awal, reagensia dan pelarut yang dimaksudkan untuk digunakan dalam produksi produk antara atau BAO.

Bahan Aktif Obat (BAO)

Tiap bahan atau campuran bahan yang akan digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan obat menjadi zat aktif obat tersebut. Bahan yang ditujukan untuk menciptakan khasiat

farmakologi atau efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit atau untuk memengaruhi struktur dan fungsi tubuh.

Bahan Pembantu Proses

Bahan, tidak termasuk pelarut, yang digunakan sebagai pembantu dalam pembuatan produk antara atau BAO tetapi tidak berpartisipasi pada suatu reaksi kimia atau biologi (misal: bahan pembantu filter, karbon aktif dan sebagainya).

Baku Pembanding Primer

Suatu zat kimia yang telah dibuktikan otentisitasnya dan mempunyai kemurnian tinggi melalui serangkaian analisis ekstensif. Baku Pembanding ini dapat:

- (1) diperoleh dari sumber resmi yang telah dikenal atau;
- (2) dibuat melalui sintesis independen atau;
- (3) diperoleh dari bahan dengan kemurnian tinggi yang digunakan dalam produksi atau;
- (4) dibuat dengan meningkatkan kemurnian bahan yang telah ada.

Baku Pembanding Sekunder

Suatu zat kimia dengan kualitas dan kemurnian yang telah ditetapkan dan dibuktikan dengan cara membandingkan terhadap Baku Pembanding Primer dan digunakan sebagai baku pembanding untuk analisis rutin di laboratorium.

Bahan Pengemas

Semua bahan yang digunakan untuk melindungi suatu produk antara atau BAO selama penyimpanan dan pengangkutan.

Bets (atau Lot)

Suatu jumlah spesifik bahan yang diproduksi dalam suatu proses atau rangkaian proses, sehingga diharapkan menjadi homogen dalam batas yang ditetapkan. Pada produksi yang berkelanjutan, suatu bets dapat sesuai dengan fraksi dari produksi yang ditetapkan. Ukuran bets dapat ditetapkan baik dengan jumlah yang tetap maupun dengan jumlah yang diproduksi dalam interval waktu tertentu.

Bioburden

Batas dan jenis mikroorganisme (misal: tidak boleh atau boleh) yang ada pada bahan baku, bahan awal untuk BAO, produk antara atau BAO. Bioburden tidak boleh dianggap sebagai cemaran kecuali batas tersebut terlampaui atau apabila organisme yang ditentukan tidak boleh ada, terdeteksi.

Deviasi

Penyimpangan terhadap suatu instruksi yang telah disetujui atau standar yang telah ditetapkan.

Hasil Teoritis

Jumlah yang akan dihasilkan pada semua tahap produksi yang sesuai, berdasarkan jumlah bahan yang harus digunakan, tanpa ada kehilangan atau kesalahan pada pembuatan aktual.

Hasil yang Diharapkan

Jumlah bahan atau persentase hasil teoritis yang diharapkan pada semua tahap produksi yang sesuai berdasarkan pada data laboratorium sebelumnya, skala pilot atau pembuatan.

Impuritas

Semua komponen yang tidak diinginkan yang terdapat pada produk antara atau BAO.

Kalibrasi

Pembuktian bahwa instrumen atau peralatan tertentu memberikan hasil dalam batas yang ditentukan dengan membandingkan hasil yang diperoleh terhadap acuan atau standar yang dapat ditelusuri pada suatu rentang pengukuran yang tepat.

Karantina

Status bahan yang diisolasi secara fisik atau cara lain yang efektif sambil menunggu keputusan berikutnya yaitu pelulusan atau penolakan.

Kontaminasi

Masuknya impuritas kimiawi atau mikrobiologi yang tidak diinginkan atau benda asing ke dalam atau kepada bahan awal, produk antara atau BAO selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

Kontaminasi silang

Kontaminasi bahan atau produk terhadap bahan atau produk lain.

Kriteria Keberterimaan

Batas numerik, rentang atau pengukuran lain yang sesuai untuk penerimaan hasil pengujian.

Kualifikasi

Tindakan pembuktian dan pendokumentasian dengan cara yang sesuai bahwa peralatan atau sistem penunjang dipasang dengan semestinya, bekerja dengan benar dan benar memberikan hasil yang diharapkan. Kualifikasi merupakan bagian dari validasi, tetapi tahap kualifikasi itu sendiri tidak mewakili validasi proses.

Kritikal

Menggambarkan suatu tahap proses, kondisi proses, persyaratan pengujian atau parameter lain yang relevan atau aspek yang harus diawasi dalam batas kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya untuk memastikan bahwa BAO memenuhi spesifikasi.

Label

Label adalah bahan cetak yang menunjukkan nama atau kode identifikasi produk, nomor batch produk dan kondisi penyimpanan, apabila informasi tersebut kritis untuk menjamin mutu produk antara atau BAO.

Lot

Lihat Bets

Mother Liquor

Cairan residu yang tersisa setelah proses kristalisasi atau isolasi. Suatu mother liquor dapat mengandung bahan tidak bereaksi, produk antara, sejumlah BAO dan/atau impuritas. Mother liquor dapat digunakan untuk proses selanjutnya.

Nomor Bets (atau Nomor Lot)

Kombinasi unik dari nomor, huruf dan/atau simbol yang mengidentifikasi suatu bets (atau lot) dan dari mana riwayat produksi dan distribusi dapat ditentukan.

Nomor Lot

Lihat Nomor Bets

Pelarut

Suatu cairan anorganik atau organik yang digunakan sebagai pembawa untuk penyiapan larutan atau suspensi dalam pembuatan suatu produk antara atau BAO.

Pemastian Mutu

Seluruh pengaturan terorganisasi yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa semua BAO memenuhi persyaratan mutu yang diperlukan untuk tujuan penggunaannya dan sistem mutu tersebut dipelihara.

Pembuatan

Seluruh rangkaian kegiatan dari penerimaan bahan, produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi BAO dan pengawasan terkait.

Pabrik Pembuat Penerima Kontrak

Pabrik pembuat yang melakukan beberapa aspek pembuatan untuk kepentingan pabrik pembuat pemberi kontrak.

Pengawasan Mutu

Pemeriksaan atau pengujian bahwa spesifikasi dipenuhi.

Pengawasan Proses

Lihat Pengawasan-Selama-Proses

Pengawasan – Selama – Proses (atau Pengawasan Proses)

Pemeriksaan yang dilakukan selama produksi untuk memantau dan, bila perlu, untuk menyesuaikan proses dan/atau untuk memastikan produk antara atau BAO memenuhi spesifikasinya.

Pengerjaan Ulang

Pengenaan suatu produk antara atau BAO yang tidak sesuai dengan standar atau spesifikasi pada satu atau lebih tahap pengolahan yang berbeda dari proses pembuatan yang telah ditentukan untuk memperoleh produk antara atau BAO dengan mutu yang dapat diterima (misal: kristalisasi ulang dengan suatu pelarut yang berbeda).

Pengesahan (Tanda Tangan)

Catatan perorangan yang melakukan suatu kegiatan atau pengkajian tertentu. Catatan ini dapat berupa paraf, tanda tangan, stempel pribadi atau tanda tangan elektronik yang diotentikkan dan aman.

Pengolahan Ulang

Mengembalikan produk antara atau BAO, termasuk yang tidak sesuai dengan standar atau spesifikasi, ke dalam proses dan mengulangi suatu tahap kristalisasi atau manipulasi kimiawi atau fisis lain yang tepat (misal: distilasi, filtrasi, kromatografi, penggilingan) yang menjadi bagian dari proses pembuatan yang telah ditetapkan. Kelanjutan suatu tahap proses setelah suatu pengujian selama-proses yang menunjukkan bahwa tahap tersebut tidak sempurna, dianggap sebagai bagian dari proses yang normal dan bukan pengolahan ulang.

Produk Antara

Suatu bahan yang dihasilkan selama tahap proses BAO yang mengalami perubahan molekular lebih lanjut atau pemurnian sebelum menjadi BAO. Produk antara dapat atau tidak dapat diisolasi. (Catatan: Pedoman ini hanya ditujukan untuk produk antara yang diproduksi setelah industri menetapkan titik di mana produksi BAO dimulai).

Produk Obat

Bentuk sediaan dalam pengemas akhir yang dimaksudkan untuk pemasaran. (mengacu pada Q1A)

Produksi

Semua kegiatan yang terlibat dalam pembuatan BAO mulai dari penerimaan bahan sampai pengolahan dan pengemasan BAO.

Profil Impuritas

Suatu gambaran impuritas yang teridentifikasi dan tidak teridentifikasi yang terdapat dalam suatu BAO.

Prosedur

Suatu uraian terdokumentasi tentang rangkaian kegiatan yang harus dilakukan, tindakan pengamanan yang harus diambil dan tindakan yang harus dilaksanakan secara langsung atau tidak langsung yang berhubungan dengan pembuatan produk antara atau BAO.

Protokol Validasi

Suatu rencana tertulis yang menyatakan bagaimana validasi akan dilakukan dan menjelaskan kriteria keberterimaan. Sebagai contoh, protokol untuk suatu proses pembuatan mengidentifikasi peralatan proses, parameter proses/rentang kegiatan kritis, karakteristik produk, pengambilan sampel, data pengujian yang harus dikumpulkan, jumlah validasi yang dikerjakan dan hasil pengujian yang dapat diterima.

Spesifikasi

Suatu daftar pengujian, acuan metode analisis dan kriteria keberterimaan yang sesuai berupa limit numerik, rentang atau kriteria lain untuk pengujian yang diuraikan. Daftar tersebut menetapkan seperangkat kriteria yang hendaklah dipenuhi suatu bahan agar dipertimbangkan dapat diterima untuk tujuan penggunaannya. “Kesesuaian dengan spesifikasi” berarti bahwa ketika bahan diuji menurut metode analisis terdaftar, akan memenuhi kriteria keberterimaan terdaftar.

Sistem Komputer

Suatu kelompok komponen perangkat keras dan perangkat lunak terkait, dirancang dan dirakit untuk melaksanakan suatu fungsi spesifik atau kelompok fungsi.

Sistem Komputerisasi

Suatu proses atau pengoperasian terintegrasi dengan suatu sistem komputer.

Studi Stabilitas

Serangkaian uji yang didesain untuk mendapatkan jaminan stabilitas suatu produk, yaitu pemeliharaan spesifikasi suatu produk yang dikemas dalam bahan pengemas yang telah ditentukan dan disimpan dalam kondisi penyimpanan yang telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

Studi Stabilitas On-going

Serangkaian uji yang didesain untuk memantau produk selama masa edar dan untuk menentukan bahwa produk tersebut tetap dan dapat diharapkan untuk tetap sesuai dengan spesifikasi pada kondisi penyimpanan yang tercantum pada penandaan.

Tanggal Kedaluwarsa

Tanggal yang diberikan pada wadah/label BAO yang menunjukkan waktu di mana BAO diharapkan untuk tetap berada dalam batas spesifikasi masa simpan yang telah ditetapkan jika disimpan pada kondisi yang telah ditentukan dan setelah tanggal tersebut tidak boleh digunakan.

Tanggal Uji Ulang

Tanggal di mana suatu bahan harus diuji ulang untuk memastikan bahwa bahan tersebut masih sesuai untuk digunakan.

Unit Mutu

Suatu unit organisasi yang independen dari produksi yang memenuhi tanggung jawab baik Pemastian Mutu maupun Pengawasan Mutu. Unit tersebut dapat dalam bentuk terpisah antara unit Pemastian Mutu dan unit Pengawasan Mutu

atau suatu unit yang berdiri sendiri atau kelompok, tergantung pada ukuran dan struktur organisasinya.

Validasi

Suatu program terdokumentasi yang memberikan suatu kepastian tingkat tinggi bahwa suatu proses, metode atau sistem tertentu secara konsisten akan memberikan suatu hasil yang memenuhi kriteria keberterimaan yang telah ditentukan sebelumnya.

ANEKS 9**PEMBUATAN RADIOFARMAKA****PRINSIP**

1. Pembuatan dan penanganan radiofarmaka berpotensi berbahaya, sehingga produk harus dibuat sesuai prinsip dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).
2. Area radioaktif hendaklah dilengkapi dengan tekanan negatif terhadap area sekitar dan terpisah dari area produksi/pengawasan mutu nonradioaktif. Pekerjaan radioaktif hendaklah dilakukan dalam beta-gamma boxes/hot cells yang dilengkapi perisai yang sesuai. Area radioaktif hendaklah dilengkapi monitor kontaminasi atau surveimeter.
3. Jenis emisi radiasi dan waktu paruh isotop radioaktif merupakan parameter pengukuran tingkat risiko. Perhatian khusus harus diberikan pada pencegahan kontaminasi silang, ketertinggalan kontaminan radionuklida, dan pembuangan limbah radioaktif.
4. Pertimbangan khusus mungkin diperlukan bagi betas berukuran kecil yang sering dibuat untuk banyak radiofarmaka.
5. Karena memiliki waktu paruh pendek, beberapa radiofarmaka diluluskan (dan diberikan pada pasien segera setelah produksi) sebelum menyelesaikan parameter pengujian mutu tertentu. Pengawasan Mutu adakalanya dilakukan secara retrospektif. Dalam hal ini penilaian berkelanjutan terhadap efektivitas sistem Pemastian Mutu menjadi sangat penting dan penerapan CPOB secara ketat dalam memproduksi radiofarmaka adalah suatu keharusan.

UMUM

6. Ketentuan pengendalian radiofarmaka pada umumnya tergantung pada sumber produk dan metode pembuatan. Prosedur pembuatan dalam ruang lingkup ini termasuk:

- a) preparasi radiofarmaka di rumah sakit yang mempunyai fasilitas kedokteran nuklir;
- b) preparasi radiofarmaka di pusat-pusat radiofarmasi;
- c) produksi radiofarmaka di pusat dan institusi nuklir atau oleh industri farmasi; dan
- d) preparasi dan produksi radiofarmaka di pusat *PET (positron emission tomography)*.

7. Radiofarmaka diklasifikasikan dalam empat kategori:

- a) produk radioaktif siap pakai;
- b) generator radionuklida;
- c) komponen nonradioaktif ("*kits*") yang akan ditandai dengan radionuklida (biasanya eluat dari generator radionuklida) untuk preparasi senyawa bertanda; dan
- d) prekursor yang digunakan untuk penandaan radioaktif zat lain sebelum diberikan kepada pasien (mis. sampel dari pasien).

8. Radiofarmaka, termasuk senyawa anorganik, senyawa organik, peptida, protein, antibodi monoklonal dan fragmennya serta oligonukleotida yang ditandai radionuklida dengan waktu paruh beberapa detik sampai beberapa hari.

OTORITAS PENGAWASAN

9. Radiofarmaka mempunyai komponen bahan obat dan bahan radioaktif. Oleh karena itu ada dua Otoritas Pengawas yang bertanggung jawab untuk pengawasan radiofarmaka yaitu Badan POM dan Badan Pengawas Tenaga Nuklir (BAPETEN).

Catatan: Pembuatan radiofarmaka harus mengikuti Pedoman CPOB secara umum termasuk Aneks 1 Pembuatan Produk Steril untuk pembuatan radiofarmaka steril. Beberapa ketentuan yang berlaku spesifik terhadap penanganan bahan radioaktif harus mengikuti peraturan yang diterbitkan BAPETEN, antara lain yang menetapkan standar dasar bagi perlindungan kesehatan masyarakat umum dan karyawan terhadap bahaya radiasi pengion.

PERSONALIA

10. Semua personel (termasuk petugas pembersihan dan pemeliharaan) yang bekerja di area pembuatan produk radioaktif hendaklah mendapat pelatihan tambahan, khususnya mengenai perlindungan terhadap radiasi.
11. Fasilitas pembuatan radiofarmaka, apakah suatu rumah sakit, pusat radiofarmasi, pusat atau institusi nuklir, industri farmasi, atau pusat PET, termasuk para personel yang bekerja di dalam lembaga tersebut hendaklah berada di bawah pengawasan seorang yang memiliki catatan pembuktian keberhasilan akademis serta menunjukkan keahlian dan pengalaman praktis dalam bidang radiofarmasi dan higiene radiasi. Personel pendukung akademis dan personel teknis hendaklah memiliki pendidikan pascasarjana yang diperlukan atau pelatihan teknis dan pengalaman sesuai dengan fungsinya.
12. Personel yang bekerja di area radioaktif, area bersih dan area aseptis, hendaklah hati-hati diseleksi, untuk memastikan bahwa mereka dapat diandalkan untuk menerapkan bagian CPOB yang relevan dan tidak mengidap penyakit atau berada dalam kondisi yang dapat memengaruhi integritas produk. Tes kesehatan personel hendaklah dilakukan pada saat perekrutan dan kemudian secara berkala. Perubahan status kesehatan pribadi (misal dari hasil tes hematologi) dapat mengakibatkan personel tersebut dikeluarkan sementara dari area di mana terdapat paparan sinar radiasi.
13. Jumlah personel yang diperbolehkan berada di area bersih dan area aseptis hendaklah dibatasi ketika proses sedang berjalan. Akses ke area ini hendaklah dibatasi selama proses persiapan radiofarmaka, kit atau komponen penunjang steril. Sedapat mungkin inspeksi dan prosedur pengendalian hendaklah dilaksanakan dari luar area.
14. Saat bekerja, personel dapat melewati area radioaktif dan nonradioaktif namun harus mengikuti peraturan keselamatan tentang pengendalian radiasi (pengendalian fisika medis).
15. Pelulusan bets untuk industri radiofarmaka hendaklah mendapat persetujuan hanya dari kepala Pemastian Mutu yang berpengalaman

dalam bidang pembuatan radiofarmaka. Catatan: Pelulusan bets produk dari fasilitas di luar industri radiofarmaka misal: rumah sakit diatur terpisah – Lihat: Paragraf Radiofarmasi Rumah Sakit Butir 155-182.

16. Untuk memastikan keselamatan kerja dalam pembuatan radiofarmaka, para personel hendaklah mendapatkan pelatihan mengenai CPOB, penanganan yang aman terhadap bahan radioaktif dan prosedur keselamatan radiasi. Personalia wajib mengikuti pelatihan berkala agar dapat mengikuti perkembangan terbaru dalam bidangnya.
17. Semua personel yang terlibat dalam proses produksi, pemeliharaan dan pengujian hendaklah mengikuti pedoman untuk penanganan bahan radioaktif dan dipantau terhadap kemungkinan terkena kontaminasi dan/atau paparan radiasi.

Kualifikasi

18. Kepala Produksi hendaklah seorang yang memiliki kualifikasi sebagai spesialis radiofarmasi, apoteker, dan sarjana kimia atau disiplin ilmu yang berhubungan dengan pengetahuan teknik sterilisasi, dosimetri radiasi serta disiplin ilmu dan keahlian lain.
19. Kepala Pengawasan Mutu hendaklah diutamakan seorang yang memiliki kualifikasi sebagai spesialis radiofarmasi, apoteker, sarjana kimia, ahli mikrobiologi atau sekurang-kurangnya mendapat pendidikan di perguruan tinggi dalam bidang yang relevan.
20. Kepala Pengawasan Mutu hendaklah telah mendapat pelatihan dan memiliki pengalaman praktis yang memadai sehingga sanggup melaksanakan tugas secara profesional, dan memiliki pengetahuan tentang teknik sterilisasi, dosimetri radiasi dan keahlian lain yang relevan.

Pelatihan

21. Semua personel yang bekerja secara langsung dalam kegiatan preparasi dan produksi radiofarmaka dan personel yang karena tugasnya harus memasuki area pembuatan hendaklah mendapat pelatihan yang sesuai

dengan lingkup kerjanya dan tentang prinsip CPOB khususnya dalam pembuatan radiofarmaka.

22. Pelatihan hendaklah dilaksanakan oleh personel yang terqualifikasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada pelatihan personel yang bekerja dalam area bersih dan area steril, area berradiasi tinggi atau area biohazard.
23. Catatan pelatihan hendaklah dibuat dan penilaian terhadap efektivitas program pelatihan hendaklah dibuat secara berkala.

BANGUNAN-FASILITAS DAN PERALATAN

Bangunan-Fasilitas

Umum

24. Bangunan-fasilitas hendaklah didesain sedemikian rupa sehingga memberikan proteksi kepada personel dan lingkungan dari radiasi dan kontaminasi.
25. Tata letak ruang fasilitas radioisotop hendaklah disesuaikan dengan jenis pekerjaan yang dilakukan, luas area yang diperlukan dan prosedur serta peraturan yang dipersyaratkan untuk melindungi personel dari kontaminasi radioaktif.
26. Untuk memastikan keamanan personel dan radiofarmaka yang dibuat (dalam hal sterilitas, toksisitas, dan kemurnian), prosedur untuk memasuki dan meninggalkan fasilitas radiofarmaka atau fasilitas radioaktif hendaklah dibuat dan salinannya ditempelkan di pintu fasilitas sebagai pengingat.
27. Pemrosesan bahan-bahan untuk produk nonradiofarmaka/nonradioisotop hendaklah dipisahkan dari produksi radiofarmaka/radioisotop.

28. Dalam pembuatan radiofarmaka, suatu analisis risiko dapat dilakukan untuk menentukan perbedaan tekanan udara antar ruang, arah alir udara dan kualitas udara yang tepat.
29. Untuk mengungkung radioaktivitas, tekanan udara di mana produk radioaktif terpapar hendaklah lebih rendah dibandingkan dengan area sekitar. Namun demikian, perlu diperhatikan juga perlindungan produk dari kontaminasi lingkungan.
30. Radionuklida yang mudah menguap seperti Iodium-131 hendaklah ditempatkan dalam lemari asam. Generator radionuklida, seperti generator Teknesium-99m perteknetat, hendaklah ditempatkan dalam ruangan yang higienis dan terkendali di mana risiko pelepasan kontaminasi radioaktif di udara rendah.
31. *Dispensing* radiofarmaka untuk dosis pasien individual hendaklah dilakukan pada kondisi berisiko mikrobiologi rendah, dengan penekanan pada keselamatan radiasi pada saat pengambilan dosis, penerimaan radiofarmaka, pemantauan latar dan lain-lain. Perisai, alat ukur radioaktivitas dan lain-lain hendaklah tersedia selama *dispensing* tersebut.
32. Rekonstitusi kit umumnya dilakukan dalam prosedur langkah tunggal (*single step closed procedure*). Tempat kerja yang terkungkung diperlukan bila pendidihan, pemanasan atau reaksi kimia dilakukan dalam rekonstitusi kit.
33. Pusat laboratorium/pelayanan dispensing hendaklah memiliki ruang aseptis (isolator) untuk melakukan elusi generator, rekonstitusi kit dan *dispensing* radiofarmaka; ruang pengukuran radioaktivitas setelah dispensing untuk kegunaan internal atau eksternal (untuk rumah sakit lain); ruang untuk menyimpan bahan radioaktif dan lain-lain.
34. Preparasi radiofarmaka yang berasal dari pasien, seperti penandaan radioaktif sel darah, hendaklah dilakukan di dalam ruang aseptis yang terkungkung dan dilengkapi dengan filter *HEPA*. Peralatan yang digunakan, area kerja dan prosedur pengoperasian yang digunakan hendaklah memastikan keselamatan, higiene dan proteksi radiasi terhadap produk dan personel yang terlibat.

35. Ruang kecil dan terpisah hendaklah disediakan untuk preparasi radiofarmaka yang berasal dari pasien. Untuk menghindarkan kontaminasi silang biologis, hanya boleh dilakukan satu proses penandaan radioaktif pada satu saat. Proses penandaan atau *dispensing* lain tidak boleh dilakukan secara bersamaan dalam ruang yang sama.
36. Sistem tata udara fasilitas produksi radiofarmasi hendaklah memenuhi persyaratan untuk mencegah kontaminasi produk dan paparan personel yang bekerja terhadap radioaktif. Tekanan udara dan pola aliran udara yang sesuai hendaklah diatur melalui metode isolasi/ penyelubungan yang tepat. Sistem tata udara, baik untuk area radioaktif maupun nonradioaktif hendaklah dilengkapi alarm sehingga personel yang bekerja di laboratorium dapat diperingatkan bila terjadi kegagalan pada sistem ini.
37. Pembuatan radiofarmaka turunan darah atau plasma manusia hendaklah menggunakan fasilitas dan peralatan tersendiri. Otoklaf yang digunakan di area produksi radiofarmaka dapat ditempatkan di balik perisai timbal untuk meminimalkan paparan radiasi ke operator.
38. Produk radioaktif hendaklah disimpan, diproses, dikemas dan diawasi di sarana tersendiri dan terkungkung. Peralatan yang digunakan hendaklah khusus untuk pembuatan radiofarmaka.
39. Udara yang disedot dari area di mana produk radioaktif ditangani tidak boleh disirkulasi; lubang udara keluar hendaklah didesain untuk menghindarkan kemungkinan kontaminasi lingkungan dari zat radioaktif berbentuk partikel dan gas. Hendaklah ada sistem untuk mencegah udara memasuki area bersih melalui saluran penyedot udara, misal ketika kipas penyedot udara sedang tidak berfungsi.
40. Area sintesis bahan awal hendaklah terpisah dari area produksi dan dilengkapi dengan sistem ventilasi/pembuangan udara terpisah.
41. Sistem pembuangan khusus harus tersedia untuk efluen radioaktif. Sistem ini hendaklah dirawat secara efektif dan seksama untuk mencegah kontaminasi dan paparan limbah radioaktif terhadap personel baik di dalam maupun di luar fasilitas.

42. Bak cuci tidak boleh berada di area aseptis. Bak cuci yang terpasang di area bersih lain hendaklah terbuat dari bahan yang sesuai dan disanitasi secara teratur. Tindakan pencegahan hendaklah diambil untuk menghindarkan kontaminasi sistem pembuangan air dari efluen radioaktif.

43. Sistem pencahayaan dan sistem tata udara hendaklah didesain untuk mendapatkan suhu dan kelembaban nisbi yang tepat bagi personel yang bekerja dengan pakaian pelindung. Bangunan hendaklah dalam kondisi terawat. Kondisi bangunan hendaklah ditinjau secara teratur dan dilakukan perbaikan jika perlu. Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk menjamin bahwa kegiatan perbaikan atau pemeliharaan bangunan tidak menyebabkan dampak merugikan pada mutu produk.

Bangunan-fasilitas hendaklah memiliki ruangan yang memadai luasnya untuk kegiatan yang dilakukan, memungkinkan alur kerja yang efisien serta komunikasi dan supervisi yang efektif. Seluruh bangunan dan ruangan hendaklah bersih, higienis dan bebas dari kontaminasi radioaktif.

44. Semua wadah bahan radiofarmaka tanpa memperhatikan dari tahap produksi mana asalnya, hendaklah diberi identifikasi dengan label yang tidak mudah lepas. Kontaminasi silang hendaklah dicegah melalui beberapa atau seluruh cara berikut:

- a) pemrosesan dan pengisian di area terpisah;
- b) menghindarkan pembuatan produk yang berbeda pada waktu yang sama, kecuali diadakan pemisahan yang efektif terhadap kegiatan tersebut;
- c) mengungkung pemindahan bahan dengan cara menggunakan ruang penyangga udara (*airlock*), penyedotan udara, penggantian baju dan pencucian serta dekontaminasi peralatan secara seksama;
- d) melindungi terhadap risiko kontaminasi yang disebabkan oleh resirkulasi udara terkontaminasi yang belum disaring, atau pemasukan kembali tanpa sengaja udara yang disedot;
- e) menggunakan “sistem tertutup” dalam pembuatan;
- f) mencegah terbentuknya aerosol; dan
- g) menggunakan wadah steril.

45. Unit pengaturan udara terpisah hendaklah digunakan untuk area radioaktif dan nonradioaktif. Udara dari area radioaktif hendaklah disedot ke luar melalui filter yang sesuai dan diperiksa kinerjanya secara teratur.
46. Pipa, katup, dan filter ventilasi hendaklah didesain sedemikian rupa untuk memudahkan validasi pembersihan dan dekontaminasi.

Peralatan

47. Otoklaf yang digunakan di area produksi untuk radiofarmaka dapat ditempatkan di belakang perisai timbal untuk mengurangi paparan radiasi terhadap karyawan.
48. Otoklaf tersebut hendaklah diperiksa kontaminasi radioaktifnya segera setelah digunakan, untuk meminimalkan kontaminasi silang vial pada siklus penggunaan otoklaf berikutnya dan untuk menghindarkan distribusi vial yang terkontaminasi.
49. *Glove box* dan *enclosure* lain hendaklah juga sering dibersihkan bagian dalam dan luarnya untuk menghindarkan bagian luar vial terkontaminasi.
50. Tang penjepit dan pinset yang digunakan dalam *glove box* dan *enclosure* lain hendaklah juga sering dibersihkan dan diperiksa. Perisai timbal seperti pot timbal, bata timbal yang digunakan untuk meminimalkan paparan radiasi terhadap karyawan hendaklah selalu diperiksa keutuhan catnya dan dijaga kebersihannya.
51. Surveimeter hendaklah digunakan untuk memantau kontaminasi zat radioaktif. Sebelum digunakan, kinerja alat ukur tersebut hendaklah dibandingkan terhadap sumber standar berumur panjang.
52. Alat ukur laju-dosis hendaklah digunakan untuk memantau paparan radiasi yang timbul dari sumber radiasi. Kalibrasi alat ukur tersebut hendaklah diperiksa tiap tahun dengan membandingkan responsnya terhadap alat ukur laju-dosis lain yang telah dikalibrasi terhadap standar nasional atau standar sekunder.

53. Alat pencacah gamma boleh manual atau otomatis.
Karena alat pencacah mungkin diperlukan untuk mengukur sejumlah radionuklida yang berbeda pada rentang aktivitas yang lebar, maka pemilihan tipe pencacah gamma hendaklah mempertimbangkan dengan seksama tujuan penggunaannya.
54. Kalibrator dosis radionuklida adalah instrumen utama untuk pengukuran radioaktivitas radiofarmaka dan merupakan instrumen wajib di tiap fasilitas produksi dan rumah sakit. Instrumen yang biasa digunakan adalah *well-type ionization chamber*.
55. Spektrometer sinar gamma digunakan untuk pengawasan mutu kemurnian radionuklida dari radiofarmaka.
Agar dapat menggunakan spektrometer sinar gamma dengan kinerja tinggi, seluruh sistem perlu disetel dan dipertahankan secara tepat. Bentuk pulsa dan *amplifier gain* hendaklah disetel secara berkala.
Kalibrasi energi, *Full Width at Half Maximum (FWHM)* dan *peak counting efficiency* dan pemeriksaan area puncak, pengujian radioaktivitas, akurasi, presisi hendaklah dilakukan secara berkala.
56. Catatan hendaklah disimpan untuk semua pemeliharaan dan perbaikan instrumen, laporan kesalahan, relokasi instrumen dan tiap perubahan yang dilakukan terhadap perisai. Semua catatan hendaklah disimpan selama umur pakai instrumen.

PRODUKSI

Prosedur fasilitas radioaktif (*hot lab*)

57. Semua radiofarmaka hendaklah ditangani dalam lemari asam, *glove boxes* atau *hot cells, biohazard safety cabinet*.
58. *Glove boxes* hendaklah dilengkapi dengan perisai yang memadai dan fasilitas *remote handling*.

59. Pemasukan bahan ke dalam *glove boxes* atau *hot cells* dan pengeluaran produk hendaklah dilakukan tanpa penyebaran radioaktivitas.
60. Pemindahan, penyimpanan dan penanganan zat radioaktif di luar *glove boxes* atau *hot cells* hendaklah dilakukan dengan perisai yang memadai dan alat *remote handling* untuk meminimalkan paparan radiasi kepada personel.
61. Semua kegiatan operasional hendaklah didesain dan distandarkan secara seksama untuk meminimalkan penyebaran radioaktif.
62. *Glove boxes* atau *hot cells* hendaklah dilengkapi dengan ventilasi yang tepat untuk penanganan zat radioaktif.
Mutu udara pada peralatan tersebut hendaklah memenuhi persyaratan CPOB untuk sediaan injeksi dan sediaan lain.
63. Fasilitas di bawah ini hendaklah memenuhi persyaratan:
 - a) *Hot cells*, hendaklah dijaga kebersihannya sesuai jenis produk yang diproses. Gunakan peralatan Kelas A untuk produk steril. Gunakan peralatan kelas C untuk produk nonsteril.
 - b) Laboratorium radioaktif, ruang preparasi dan ruang pengawasan mutu hendaklah memenuhi persyaratan kelas D untuk menghindari kontaminasi oleh mikroorganisme dan debu. Bila *hot cell* tidak benar-benar kedap udara, maka lingkungan sekitarnya hendaklah memenuhi persyaratan kelas C.
 - c) *Glove box/hot-cells* untuk penanganan zat radioaktif hendaklah distandarkan dengan baik, namun demikian, penggabungan persyaratan proteksi radiasi dan persyaratan ruang bersih masih belum sepenuhnya distandarkan. Untuk tujuan ini, *biohazard safety cabinet* dengan beberapa modifikasi dapat digunakan.
64. Semua peralatan lain hendaklah dipilih untuk mempertahankan mutu udara selama pengoperasian.
65. Fasilitas lain yang disyaratkan pada laboratorium radioaktif:
 - a) diperlukan fasilitas yang dilengkapi perisai untuk menyimpan sampel radioaktif;

- b) pengumpulan limbah radioaktif hendaklah dipisahkan dari limbah nonradioaktif dan diberi perisai timbal;
 - c) Pemantauan personel
 - personel radiasi yang menangani bahan radioaktif dalam bentuk serbuk atau gas, besar kemungkinan terkena radioaktivitas pada tubuh melalui pernafasan dan mulut. Paparan radiasi akibat radionuklida yang tersimpan di dalam tubuh personel hendaklah ditentukan secara berkala dengan cara pencacahan seluruh tubuh (*whole body counting*) atau pemantauan ekskreta seperti pada air seni (dengan penetapan kadar secara biologis – *bioassay*-) atau dengan cara pemindaian terhadap organ khusus;
 - bila terjadi kecelakaan yang mengakibatkan lingkungan laboratorium terkontaminasi secara luas, hendaklah diambil dari personel sampel air seni untuk segera dianalisis. Selain itu seluruh personel yang menangani bahan radioaktif dalam bentuk serbuk atau gas hendaklah diminta mengikuti pencacahan seluruh tubuh terhadap sinar gamma dan aktinida dalam paru-paru paling sedikit satu kali dalam setahun atau bila diperlukan dilihat dari sudut keamanan;
 - d) pemantauan radiasi hendaklah dilakukan selama pemrosesan berlangsung; dan
 - e) dalam hal terjadi kontaminasi, langkah seperti yang diuraikan dalam prosedur proteksi terhadap radiasi harus dilaksanakan. Lihat paragraf Proteksi dan Keselamatan Terhadap Radiasi, Butir 147.
66. Produksi produk radioaktif yang berbeda dalam ruang yang sama dan pada waktu yang sama hendaklah dihindarkan untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang atau kecampurbauran.
67. Validasi proses, pengawasan selama-proses serta pemantauan parameter proses dan lingkungan menjadi sangat penting dalam kasus yang memerlukan pengambilan keputusan untuk meluluskan atau menolak bets produk sebelum semua pengujian mutu selesai.
68. Prosedur tetap (Protap) harus tersedia untuk semua kegiatan. Protap untuk pembuatan produk hendaklah dikaji secara berkala dan dibuat terkini. Semua data tahapan kritis yang dimasukkan operator ke catatan

bets hendaklah diperiksa secara terpisah oleh operator lain atau supervisor.

69. Spesifikasi bahan awal hendaklah mencantumkan rincian keterangan tentang pemasok, orisinal bahan dan apabila berlaku, metode pembuatan dan pengendalian mutu yang digunakan untuk memastikan ketepatan penggunaan dari bahan tersebut. Produk jadi diluluskan hanya apabila hasil uji bahan awal memenuhi syarat.
70. Berbagai jenis peralatan digunakan untuk pembuatan radiofarmaka. Secara umum, peralatan kromatografi hendaklah digunakan khusus untuk preparasi dan pemurnian satu atau beberapa produk yang bertanda radionuklida sama sehingga kontaminasi silang radioaktif dapat dihindarkan. Masa pakai (life span) kolom hendaklah ditetapkan. Perhatian besar perlu diberikan untuk pembersihan, sterilisasi dan pengoperasian alat pengering beku (freeze-drying) yang digunakan untuk menyiapkan kit.
71. Hendaklah disusun suatu daftar peralatan kritis seperti timbangan, oven depirogenisasi, kalibrator dosis, filter sterilisasi dan lain lain, di mana kesalahan pembacaan atau fungsi pada alat dapat membahayakan pasien yang mendapatkan produk jadi radiofarmaka.

Peralatan tersebut hendaklah dikalibrasi dan diuji pada interval waktu yang teratur serta hendaklah diperiksa kondisinya tiap hari atau sebelum proses produksi mulai. Hasil pemeriksaan dicatat dalam buku log.
72. Peralatan khusus untuk pengukuran bahan radioaktif dibutuhkan, demikian juga baku pembanding radioaktif. Alat untuk mengukur radioaktivitas hendaklah dikalibrasi oleh lembaga yang telah diakreditasi Pemerintah.

Pengolahan Radiofarmaka

73. Langkah kegiatan selama proses pengolahan radiofarmaka hendaklah seminimal mungkin. Pereaksi yang boleh digunakan hanya pereaksi yang sudah diuji sebelumnya dan disertifikasi dan bila dibutuhkan dipreparasi baru. Penggunaan proses dengan sistem tertutup dapat mengurangi kontaminasi serta memungkinkan penerapan “formulasi produk langkah tunggal” (*single step formulation*). Hendaklah digunakan lemari asam dan

tempat kerja dengan udara bersih beraliran laminar yang terawat baik. Penyalaan lampu UV di tempat kerja sebelum digunakan dapat mengurangi jumlah mikroba. Kedua tempat tersebut hendaklah didisinfeksi dengan etanol 70% atau disinfektan permukaan sebelum pekerjaan dimulai. Sarung tangan steril hendaklah digunakan selama proses. Limbah yang dihasilkan hendaklah dipindahkan, disimpan secara terpisah dan dibuang menurut prosedur tetap yang berlaku.

74. Semua peralatan dan area kerja sekitarnya harus dibersihkan dengan seksama tiap hari setelah selesai bekerja. Langit-langit, dinding dan permukaan struktural lain harus dibersihkan secara teratur. Fumigasi ruangan harus dilakukan tiap bulan.
75. Rangkaian penyaring steril sekali-pakai hendaklah digunakan untuk proses penyaringan aseptis. Penyaring ini hendaklah diuji integritasnya dengan *bubble test* atau kemampuannya menyaring kultur mikroorganisme *Serratia marcescens*.

PRODUKSI STERIL

76. Untuk produksi steril, area kerja di mana produk atau wadah kemungkinan terpapar hendaklah memenuhi persyaratan lingkungan sesuai Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.
77. Bila menggunakan sistem tertutup dan otomatis, misal hot-cell untuk sintesa kimia, pemurnian, penyaringan steril di tempat, lingkungan dengan kelas kebersihan C mencukupi. Hot-cell hendaklah memenuhi kelas kebersihan yang tinggi, dengan udara masuk yang disaring, dalam keadaan tertutup. Aktivitas aseptis harus dilakukan di area kelas A.
78. Sebelum memulai produksi, perakitan peralatan steril dan penunjang (selang, saringan steril dan vial steril yang sudah tertutup dan tersegel ke jalur pengisian yang tertutup rapat) harus dilakukan dalam kondisi aseptis.

Pembuatan Kit Steril

79. Jika garam Stano (Sn^{2+}) digunakan dalam pembuatan kit nonradioaktif, larutan ruahan hendaklah dialiri gas nitrogen dengan kemurnian sangat

tinggi yang disaring selama preparasi. Kegagalan dalam menjaga kondisi di atas dapat mengurangi stabilitas produk akhir.

80. Penyaringan adalah metode terpilih untuk sterilisasi larutan ruahan yang digunakan dalam preparasi kit nonradioaktif steril.

Sterilisasi dengan Sinar Gamma

81. Kit beku kering dapat disterilisasi dengan iradiasi sinar gamma, namun dampak iradiasi terhadap komponen kit hendaklah diteliti. Uap air residu dalam produk beku kering dapat memberikan dampak buruk terhadap stabilitas komponen kit selama iradiasi. Kandungan uap air di dalam kit beku kering yang akan disterilisasi dengan sinar gamma hendaklah dikendalikan secara seksama.

Radiofarmaka *Positron Emission Tomography (PET)*

82. Banyak radiofarmaka yang digunakan dalam *PET* dipreparasi dengan menggunakan radionuklida berumur pendek. Karena waktu paruh tersebut sangat pendek, preparasi radiofarmaka hendaklah dilakukan di institusi medis atau yang berdekatan. Secara umum, prinsip yang berlaku untuk radiofarmaka juga berlaku untuk radiofarmaka *PET*. Karena tidak mungkin melakukan pengujian lengkap atas preparasi ini sebelum diberikan kepada pasien, maka proses preparasi dan pengawasan mutunya hendaklah divalidasi secara menyeluruh.
83. Dikarenakan umur produk yang pendek, pelulusan dapat didasarkan pada pengujian terbatas. Uji lain dapat dilakukan setelah penggunaan produk oleh pasien untuk mengonfirmasi kesesuaian produk.
84. Pengujian hendaklah ditetapkan untuk memastikan kinerja yang memuaskan dari peralatan otomatis. Persyaratan untuk piranti lunak komputer mungkin diperlukan.
85. Untuk radiofarmaka yang ditandai dengan radionuklida yang waktu paruhnya lebih dari 20 menit, pada tiap batch produk direkomendasikan untuk dilakukan uji pH, pemerian, kemurnian radiokimia, aktivitas

spesifik (bila berisiko toksik atau bila lokalisasinya tergantung pada massa jaringan (mass-dependent)).

86. Sterilitas, apirogenisitas, kemurnian kimia, kemurnian radionuklida, dan kemurnian radiokimia hendaklah ditetapkan sebagai bagian dari uji pengawasan mutu akhir selama validasi proses preparasi dan untuk betas produksi awal. Tiap penyebab kegagalan dalam memenuhi spesifikasi hendaklah dijelaskan. Penyelidikan hendaklah dilakukan terhadap kejadian kegagalan kritis seperti untuk sterilitas atau kemurnian radiokimia. Bila penyelidikan tersebut memerlukan perubahan prosedur, maka validasi ulang hendaklah dipertimbangkan.
87. Stabilitas terhadap radiasi untuk semua komponen yang terpapar radiasi tinggi hendaklah ditetapkan, demikian juga jadwal pemeliharaan dan pengantiannya.
88. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada kondisi iradiasi untuk menetapkan dampak perubahan pada tiap parameter kemurnian radionuklida, radiokimia atau kimia produk akhir. Parameter kritis meliputi arus berkas, energi ambang, energi partikel, komposisi isotop dari bahan target, penempatan target, waktu iradiasi, komposisi bahan pendukung dan kemurnian kimia target.

PELABELAN

89. Semua produk hendaklah diberi identitas jelas dengan label yang harus tetap melekat pada wadah dalam berbagai kondisi penyimpanan. Sebagian area pada wadah tidak boleh tertutup label agar dapat diinspeksi isi wadahnya. Apabila wadah akhir tidak cocok untuk diberi label, label hendaklah dimasukkan ke dalam bungkus atau ditempelkan ke bahan pembungkus. Informasi tentang sistem penomoran betas harus disampaikan kepada Otoritas Pengawasan.

Pembungkusan dan Pelabelan

90. Bila wadah mengandung zat radioaktif maka pembungkusan mensyaratkan adanya perlakuan tambahan, yakni pemberian perisai timbal.

Tiap desain pembungkus yang digunakan untuk radiofarmaka hendaklah disertifikasi oleh BAPETEN.

91. Informasi berikut hendaklah tercantum pada instruksi pembungkusan:
- a) nama produk;
 - b) deskripsi bentuk dan dosis radiofarmaka, kekuatan, konsentrasi radioaktif pada tanggal dan waktu yang dicantumkan (jam dan menit);
 - c) ukuran bungkusan yang dinyatakan dalam jumlah vial, berat atau volume dari isi vial;
 - d) bila perlu, pada bahan pembungkus hendaklah dicantumkan instruksi yang jelas mengenai penanganan; dan
 - e) bila perlu, gunakan bahan pembungkus cetak yang relevan. Bila tidak, label cetak dengan mencantumkan data produk yang memadai, dianggap cukup untuk pengiriman.
92. Dispensing, pembungkusan dan transportasi radiofarmaka hendaklah mengikuti peraturan Otoritas Pengawasan dan atau pedoman internasional.

Bahan Pembungkus

93. Bahan pembungkus dapat meliputi kotak *thermocool*, kotak karton, wadah timah, kapas penyerap, wadah timbal, label, dan lain-lain.
94. Label radiofarmaka harus mengikuti peraturan Otoritas Pengawasan dan kesepakatan internasional. Label radiofarmaka yang terdaftar harus mendapatkan persetujuan dari Otoritas Pengawasan.
95. Label wadah dan/atau *container* hendaklah mencantumkan:
- a) nama produk dan/atau kode identitas produk;
 - b) nama radionuklida. Catatan: tidak berlaku untuk kit radiofarmaka;
 - c) nama industri pembuat atau perusahaan;
 - d) Radioaktivitas per unit dosis: (Catatan: tidak berlaku untuk kit radiofarmaka):

- untuk sediaan cairan: radioaktivitas total dalam wadah, atau konsentrasi radioaktif per ml, pada tanggal yang dicantumkan, dan bila perlu jam dan menit, dan volume cairan dalam wadah;
- untuk sediaan padat, misal produk beku kering (*freeze dried*) radioaktivitas total pada tanggal yang dicantumkan, dan bila perlu jam dan menit;
- untuk sediaan kapsul: radioaktivitas dalam tiap kapsul pada tanggal yang dicantumkan, dan bila perlu jam dan menit, dan jumlah kapsul dalam wadah; dan
- bila relevan, cantumkan simbol internasional untuk radioaktivitas.

96. Label bungkus hendaklah mencantumkan:

- a) komposisi;
- b) radionuklida;
- c) radioaktivitas pada saat pengiriman;
- d) cara pemberian produk;
- e) tanggal kedaluwarsa;
- f) kondisi khusus penyimpanan, bila ada; dan
- g) informasi wajib yang berkaitan dengan peraturan pengiriman bahan radioaktif.

97. Brosur dalam bungkus hendaklah mencantumkan informasi spesifik tentang produk dan indikasi penggunaan produk. Informasi ini terutama sangat penting untuk preparasi kit radiofarmaka dan hendaklah mencantumkan:

- a) nama produk dan deskripsi penggunaannya;
- b) isi kit;
- c) identifikasi dan persyaratan mutu bahan radioaktif penanda yang dapat digunakan untuk preparasi radiofarmaka, yaitu:
 - petunjuk preparasi radiofarmaka, termasuk rentang radioaktivitas dan volumenya, berikut pernyataan persyaratan kondisi penyimpanan bagi radiofarmaka yang dipreparasi;
 - pernyataan masa edar radiofarmaka yang dipreparasi;

- indikasi dan kontraindikasi (pada kehamilan, anak-anak, reaksi obat, dan lain-lain) dari radiofarmaka yang dipreparasi;
- peringatan dan perhatian terkait dengan komponen dan radiofarmaka yang dipreparasi, termasuk aspek keselamatan radiasi;
- farmakologi dan toksikologi dari radiofarmaka yang dipreparasi, termasuk rute eliminasi dan waktu paruh efektif, jika ada;
- dosis radiasi yang akan diterima pasien dari radiofarmaka yang dipreparasi;
- peringatan yang harus diperhatikan oleh petugas terkait dan pasien selama preparasi dan pemberian radiofarmaka ke pasien dan peringatan khusus untuk pemusnahan wadah dan sisa produk yang tidak digunakan;
- keterangan tentang penggunaan radiofarmaka yang dipreparasi dan dosis yang direkomendasikan;
- keterangan tentang cara pemberian radiofarmaka yang dipreparasi; dan
- metode dan spesifikasi yang dibutuhkan untuk menguji kemurnian radiokimia, berlaku untuk kit tertentu (misal: yang dipengaruhi oleh variabilitas di luar batas yang direkomendasikan).

CATATAN PRODUKSI DAN DISTRIBUSI

98. Catatan produksi betas produk rutin harus memuat sejarah pembuatan tiap betas radiofarmaka secara lengkap, dan menunjukkan bahwa produk telah dibuat, diuji, diisi, dikemas dan didistribusikan sesuai prosedur tertulis.
99. Catatan terpisah untuk penerimaan, penyimpanan, pemakaian dan pemusnahan bahan radioaktif hendaklah disimpan sesuai peraturan proteksi radiasi.
100. Catatan distribusi hendaklah disimpan. Karena pengembalian produk radioaktif tidak praktis, prosedur penarikan produk tersebut lebih ditekankan pada pencegahan penggunaan produk kembalian daripada pelaksanaan pengembalian produk itu sendiri. Pengembalian produk

radioaktif, bila perlu, hendaklah dilaksanakan menurut peraturan transportasi nasional dan atau internasional.

PENGAWASAN MUTU

101. Beberapa radiofarmaka (misal yang berumur pendek) digunakan sebelum seluruh parameter uji kualitas (misal uji sterilitas, endotoksin, kemurnian radionuklida, dll.) selesai dikerjakan. Untuk itu, implementasi dan kepatuhan terhadap sistem Pemastian Mutu mutlak dilaksanakan.

Pengambilan Sampel

102. Jumlah sampel yang biasanya diambil dalam analisis sediaan farmasi mungkin perlu dimodifikasi, tetapi hendaklah memadai untuk dilakukan pengujian ulang (sampel pembanding).
103. Jumlah sampel yang biasanya diambil untuk uji sterilitas tidak perlu diterapkan pada radiofarmaka karena dalam satu betas jumlahnya hanya sedikit.

Bahan Awal

104. Uji khusus mungkin harus dirancang dan dilaksanakan untuk menunjukkan tidak ada sedikitpun impuritas yang spesifik diperbolehkan misal dalam bahan target. Proses iradiasi merupakan uji yang terbaik.
105. Bahan baru yang disintesis sendiri hendaklah dikarakterisasi dan diuji sebelum digunakan.

Produk Jadi

Kemurnian Radionuklida

106. Pengujian kemurnian radionuklida hendaklah dilakukan pada bahan awal radioaktif sebelum preparasi suatu senyawa bertanda.

107. Pemancar beta dan gamma biasanya merupakan impuritas utama yang diamati, tetapi pada produk hasil fisi, impuritas pemancar alfa hendaklah diamati juga.
108. Kalibrasi energi dari instrumen hendaklah sering dilakukan dengan menggunakan sumber (radioaktif) acuan dan diverifikasi sebelum dipakai dengan menggunakan sumber standar yang berumur panjang.

Kemurnian Radiokimia

109. Kemurnian radiokimia hendaklah ditentukan, menggunakan berbagai teknik termasuk pemisahan kromatografis, ekstraksi dengan pelarut, KCKT, elektroforesis dan presipitasi. Metode kromatografi kertas dan kromatografi lapisan tipis biasanya digunakan untuk penentuan kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka. Pemilihan teknik, tergantung pada kompleksitas preparasi radiofarmaka.

Konsentrasi Radioaktif

110. Penentuan secara independen konsentrasi radioaktif yang sesungguhnya hendaklah dilakukan oleh Pengawasan Mutu dengan instrumen yang berbeda dari yang digunakan dalam proses pembuatan.
111. Untuk tiap radiofarmaka, kandungan radioaktivitas, konsentrasi radioaktif dan dosis atau volume yang diberikan kepada pasien hendaklah ditentukan.

Kemurnian Kimia

112. Kontaminan kimia, misal logam dalam jumlah yang sangat sedikit, hendaklah diidentifikasi dan ditentukan, untuk mencegah atau mengurangi dampak yang mungkin terjadi pada proses penandaan radiofarmaka.

113. Untuk kit radiofarmaka yang mengandung garam Stano (Sn^{2+}) sebagai bahan pereduksi, kandungan garam Stano (Sn^{2+}) hendaklah ditentukan dengan menggunakan metode seperti iodometri atau polarografi.

Ukuran Partikel

114. Jumlah dan ukuran partikel dalam larutan suspensi atau larutan koloid hendaklah ditentukan.

pH

115. Semua radiofarmaka hendaklah mempunyai pH yang sesuai untuk kestabilan dan integritasnya. pH dapat ditentukan menggunakan kertas pH atau pH meter.

Distribusi Biologis

116. Untuk beberapa radiofarmaka, uji distribusi biologis hendaklah dilakukan sebagai indikator mutu dan kinerja yang diharapkan dari radiofarmaka.
117. Prosedur yang ditetapkan dalam monografi farmakope dapat diadopsi dalam uji biodistribusi ini.

Studi Stabilitas

118. Studi stabilitas hendaklah dilakukan pada minimum tiga bets pilot atau bets produksi. Bila hasil yang diperoleh dari ketiga bets berbeda secara signifikan, hendaklah dilakukan pengujian pada bets berikutnya.
119. Karena beberapa produk menunjukkan ketidakstabilan secara tiba-tiba pada mulanya, maka data hendaklah diambil pada pengujian antar waktu (waktu awal dan waktu akhir) sampai pada dan melewati masa edar produk yang direncanakan.

120. Dalam program pengujian, produk hendaklah diuji terhadap seluruh spesifikasi pada saat preparasi. Pada pengujian antar waktu, parameter yang mungkin berubah hendaklah diukur. Jenis parameter meliputi:
- a) kestabilan fisis, misal ukuran partikel;
 - b) kestabilan kimiawi, misal pH, kandungan *benzyl alcohol*;
 - c) konsentrasi radioaktif;
 - d) kemurnian radiokimiawi;
 - e) biodistribusi; dan
 - f) kandungan Stano (Sn^{2+}) (misal untuk kit $^{99\text{m}}\text{Tc}$).
121. Bila produk akan disimpan dalam lemari pendingin tanpa peringatan “Jangan dibekukan”, maka kestabilan, terutama kestabilan fisis (misal tidak terbentuk endapan, tidak terjadi denaturasi protein) pada suhu sekitar $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ hendaklah dibuktikan.
122. Untuk kit radiofarmaka, pengaruh umur produk terhadap kestabilan produk setelah rekonstitusi hendaklah dibuktikan.
123. Rekonstitusi hendaklah dilakukan pada kondisi rekonstitusi ekstrim dan pengukuran hendaklah dilakukan pada waktu rekonstitusi dan pada atau setelah produk yang direkonstitusi tersebut kedaluwarsa.
124. Data stabilitas tambahan hendaklah tersedia, yang mencakup masa simpan yang dinyatakan dari produk nonaktif ketika direkonstitusi dengan aktivitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tertinggi dan terendah untuk digunakan pada preparasi radiofarmaka bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ menggunakan volume rekonstitusi maksimum dan minimum.
125. Data hendaklah tersedia untuk konsentrasi radioaktif tertinggi yang akan digunakan untuk rekonstitusi.
126. Bila bentuk akhir bungkusannya diubah, maka data stabilitas hendaklah diperbaharui.

Uji Sterilitas

127. Semua radiofarmaka untuk penggunaan parenteral harus steril. Meskipun tidak selalu memungkinkan untuk menunggu hasil uji sterilitas sebelum diluluskan untuk penggunaan karena sifat alamiah radioaktif, uji sterilitas hendaklah menjadi bagian dari pengawasan mutu produksi. Proses produksi hendaklah divalidasi secara teratur.
128. Uji sterilitas hendaklah dilakukan sesuai prosedur yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau farmakope internasional yang diakui oleh otoritas pengawasan.

Uji endotoksin bakteri

129. Endotoksin bakteri menyebabkan efek pirogenik. Pengujian pirogen *in-vivo* secara teratur pada kelinci (durasi uji: 24 ± 5 jam) untuk memastikan apirogenisitas produk mungkin tidak dapat dilakukan sebelum pelulusan/penggunaan produk. Uji *in vitro* untuk bakteri endotoksin dapat menggunakan metode *Limulus Amoebocyte Lysate* (LAL).
130. Pemeriksaan lengkap produk pada sampel *dummy* hendaklah dilakukan untuk beberapa betas sebelum memulai formulasi radiofarmaka secara rutin. Dalam hal fasilitas mengalami kerusakan atau berhenti beroperasi, keyakinan terhadap kondisi kerja yang tepat hendaklah ditentukan kembali dengan melakukan analisis lengkap pada beberapa betas radiofarmaka.

Instrumentasi Laboratorium

131. Sistem Pengawasan Mutu hendaklah juga mencakup pemeriksaan lingkungan terhadap radioaktivitas seperti pada sistem ventilasi, saringan udara dan peralatan *LAF*. Kalibrasi instrumen untuk penentuan radioaktivitas hendaklah juga diperiksa.

Sampel Pertinggal

132. Sampel produk antara dan produk akhir radiofarmaka hendaklah disimpan pada kondisi penyimpanan yang tepat dan dalam jumlah yang cukup untuk penggunaan uji ulang atau verifikasi analisis betas. Contoh pertinggal ini hendaklah disimpan selama waktu yang ditetapkan

menurut masa edar komponen radioaktif yang digunakan. Namun ketentuan di atas tidak berlaku bagi radiofarmaka yang memiliki waktu paruh yang singkat.

133. Prosedur pengambilan sampel dapat disesuaikan menurut tujuan dari pengambilan sampel yang dilakukan, tipe pengawasan yang diterapkan dan sifat materi yang disampel (misal: betas berukuran kecil dan/atau kandungan radioaktif). Prosedur tersebut hendaklah diuraikan secara tertulis (dalam Protap).
134. Bila suatu betas produk harus dikirim sebelum semua pengujian mutu selesai, hal ini tidak mengurangi keharusan Kepala Pemastian Mutu membuat keputusan resmi yang diambil berkenaan dengan pemenuhan persyaratan terdokumentasi dari betas produk tersebut. Dalam hal ini hendaklah ada prosedur tertulis yang merinci semua data produksi dan pengawasan mutu yang harus dipertimbangkan sebelum betas produk dikirim. Hendaklah juga tersedia suatu prosedur yang menguraikan tindakan yang diambil oleh Kepala Pemastian Mutu jika setelah produk dikirim ternyata hasil pengujian tidak memenuhi syarat.
135. Sampel dari tiap betas produk hendaklah disimpan, kecuali jika ditetapkan lain dalam Izin Edar.

DOKUMENTASI

136. Seluruh dokumen yang berhubungan dengan pembuatan radiofarmaka hendaklah dibuat, dikaji dan disahkan serta didistribusikan sesuai prosedur yang ditetapkan.
137. Spesifikasi bahan awal, label dan pembungkus, produk antara kritis dan produk radiofarmaka hendaklah ditetapkan. Spesifikasi hendaklah ditetapkan juga untuk alat/bahan kritis lain yang digunakan dalam proses pembuatan, seperti alat/bahan penunjang proses, *gasket*, kit penyaring steril, yang dapat berdampak kritis pada mutu produk.
138. Spesifikasi hendaklah ditetapkan untuk semua bahan pembungkus seperti vial, tutup vial, perisai timbal, label dan brosur (yang memuat instruksi pemakaian).

139. Dalam spesifikasi bahan awal, bahan pembungkus dan produk jadi, tercantum hal-hal sebagai berikut (gunakan untuk bahan/produk yang sesuai):
- a) nama dan nomor kode;
 - b) uraian bentuk fisik dan tampilannya;
 - c) pemasok yang disetujui;
 - d) instruksi pengambilan sampel (termasuk sampel pembandingan);
 - e) uji dan batas untuk identifikasi, kemurnian dan penetapan kadar;
 - f) kandungan radioaktivitas dan waktu pengukuran;
 - g) metode analisis yang digunakan termasuk metode pengambilan sampel;
 - h) kondisi penyimpanan;
 - i) petunjuk keselamatan kerja yang harus diperhatikan; dan
 - j) tanggal kedaluwarsa.
140. Catatan dari aktivitas bahan radioaktif yang diterima, yang digunakan dan yang dibuang agar tetap disimpan seperti yang disyaratkan. Nilai radioaktivitas yang akurat harus dicantumkan pada wadah sekunder, bila sulit untuk mencantumkan informasi ini pada wadah primernya.
141. Kriteria penerimaan hendaklah ditetapkan untuk radiofarmaka termasuk kriteria pelulusan dan spesifikasi masa simpan/masa edar (contoh: identitas kimiawi isotop, konsentrasi radioaktif, kemurnian dan aktivitas spesifik).
142. Catatan pemakaian, pembersihan, sanitasi atau sterilisasi dan pemeliharaan alat utama hendaklah mencantumkan nama produk dan nomor bets bila diperlukan, selain tanggal, waktu dan tanda tangan operator yang terlibat dalam kegiatan.
143. Data distribusi bets tertentu hendaklah disimpan untuk memungkinkan penarikan dan pencacahan radioaktivitas.
144. Catatan lengkap bahan radioaktif dan pembuangan limbah harus disimpan seperti yang disyaratkan oleh BAPETEN.

145. Seluruh catatan hendaklah paling sedikit 3 tahun kecuali ditetapkan lain oleh otoritas pengawasan.

DISTRIBUSI DAN PENARIKAN PRODUK

146. Catatan lengkap distribusi rinci hendaklah disimpan. hendaklah dibuat prosedur yang menjelaskan tindakan yang diambil berkenaan dengan penghentian penggunaan radiofarmaka yang cacat. Proses penarikan produk hendaklah dibuktikan dapat dilaksanakan dan selesai dalam waktu yang sangat singkat.

PROTEKSI DAN KESELAMATAN TERHADAP RADIASI

147. Dalam pembuatan radiofarmaka (penanganan bahan/ produk, produksi, pengawasan mutu, distribusi dan penyimpanan), aspek proteksi radiasi dan keselamatan kerja hendaklah sesuai dengan prosedur yang mengacu pada ketentuan Pemerintah yang berlaku.

PERSYARATAN MINIMUM UNTUK PELULUSAN PRODUK

148. Bentuk Sediaan

a) Sediaan oral

Kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida, radioaktivitas.

b) Sediaan injeksi

Kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida, pengujian sterilitas yang sedang berjalan (dalam progres).

149. Kit radiofarmaka

Pengujian lengkap (kemurnian radiokimia, biodistribusi, pengujian sterilitas, pengujian apirogenitas dan lain-lain).

150. Generator ^{99m}Tc

Hasil nyata, lolosnya ^{99}Mo (^{99}Mo -*breakthrough*), kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida dan uji sterilitas dalam progres.

PERSYARATAN MINIMUM UNTUK FASILITAS PELULUSAN

151. Area pengawasan mutu hendaklah dilengkapi dengan area untuk menyimpan instrumen yang diperlukan pengujian dan ruang yang cukup untuk menyimpan sampel bahan/sampel pertinggal seluruh bets dan catatan pengujian mutu. Area khusus yang diberi perisai diperlukan untuk menyimpan sampel bahan radioaktif/sampel pertinggal radioaktif.
152. Kandang hewan hendaklah dilengkapi dengan fasilitas yang diperlukan untuk pemeliharaan dan studi hewan tersebut. Fasilitas ini hendaklah selalu dalam keadaan bersih. Prosedur pembersihan dan pemeliharaan hendaklah dibuat.

Pengelolaan Limbah

153. Limbah radioaktif hendaklah dipisahkan ke dalam beberapa kategori seperti yang dapat terbakar dan tidak, radionuklida umur pendek, sedang dan panjang, jarum tajam dan jarum suntik, bangkai hewan (carcasses), dan lain-lain. Limbah ini hendaklah diberi perisai secara memadai selama penyimpanan dan petugas proteksi radiasi hendaklah bertanggung jawab dalam penanganan, penyimpanan dan pembuangan limbah radioaktif ini secara aman.
154. Pembuangan limbah radioaktif hendaklah mengikuti peraturan Pemerintah yang berlaku.

Radiofarmasi Rumah Sakit

Desain dan pembangunan instalasi radiofarmasi (kedokteran nuklir) di rumah sakit

155. Instalasi radiofarmasi adalah suatu fasilitas di mana formulasi radiofarmaka disiapkan/dipreparasi menggunakan ^{99m}Tc atau radionuklida lain dan kit radiofarmaka untuk menghasilkan bentuk sediaan radiofarmaka yang sesuai untuk diberikan kepada pasien.
156. Yang ideal, instalasi radiofarmasi rumah sakit hendaklah memiliki suatu area aseptis Kelas A dan ruang proses Kelas C. Unit radiofarmasi hendaklah ditempatkan dalam departemen kedokteran nuklir dan kontaminasi mikroba dari pasien ke produk hendaklah dihindarkan. Sistem pintu ganda dalam ruangan hendaklah dipasang sehingga dapat berfungsi sebagai ruang penyangga udara (*airlock*). Sekitar 25% udara segar hendaklah dialirkan pada tempat pemasukan udara (*intake*). Disinfektan udara seperti generator ozon dapat dipasang pada sistem tata udara. Suatu *L-bench* dengan jendela perisai timbal dapat dipasang pada meja kerja dengan aliran udara laminar (*LAF*) bila diperlukan.
157. Proses yang dilakukan di radiofarmasi rumah sakit bervariasi mulai dari *dispensing* yang sederhana sampai dengan pembuatan kit dan radiofarmaka sehingga fasilitas hendaklah disesuaikan dengan fungsinya.
158. Fasilitas hendaklah didesain dan dikonstruksi sesuai kebutuhan radiofarmasi dan farmasi.
159. Pada saat penerimaan, bungkusan yang berisi bahan radioaktif hendaklah diperiksa terhadap tanda kerusakan dan dipantau dengan surveimeter terhadap kebocoran.
160. Uji usap hendaklah dilakukan untuk menentukan kontaminasi radioaktif pada permukaan tiap wadah yang dikirim. Temuan kontaminasi dan/atau kebocoran hendaklah dilaporkan kepada pemasok.
161. Jika terjadi tumpahan radioaktif serius hendaklah dilakukan evakuasi dari area sebelum proses pembersihan dan segera dilaporkan kepada petugas proteksi radiasi.
162. Radionuklida, kit radiofarmaka dan diluen hendaklah diperiksa identitas, tanggal atau waktu kedaluwarsa dan pemerriannya.

163. Label identifikasi dengan nomor bets bertanggal hendaklah ditempelkan pada vial pereaksi dan perisai wadah sebelum penambahan bahan radioaktif.
164. Lembar catatan radiofarmaka hendaklah disimpan untuk tiap bets bahan. Catatan hendaklah mencantumkan nomor bets, produsen, tanggal penerimaan, tanggal/waktu kedaluwarsa, prosedur preparasi, pemastian mutu, dan hasil kalibrasi. Masing-masing dosis dari bets ini hendaklah dicatat bersama waktu, radioaktivitas, dosis per satuan volume dan nama atau nomor file pasien.
165. Perisai yang sesuai hendaklah dipilih. Komponen, label dan peralatan hendaklah diperiksa ulang.
166. Tiap preparasi hendaklah dilakukan menurut prosedur tertulis yang disetujui, dan aman serta handal. Bila memungkinkan, prosedur hendaklah dirancang sedemikian rupa sehingga semua komponen yang dibutuhkan ditempatkan dalam vial steril, dan prosedur manipulatif hanya untuk transfer secara aseptis antar vial menggunakan alat suntik. Prosedur manipulasi yang dilakukan pada wadah terbuka hendaklah dihindarkan.
167. Jumlah tusukan jarum suntik pada tutup vial hendaklah diminimalkan untuk mencegah serpihan tutup masuk ke dalam vial dan pelepasan partikel.
168. Penutup hendaklah diusap dengan bakterisida yang sesuai pada tiap penusukan jarum suntik.
169. Perhatian khusus pada teknik pelaksanaan saat melakukan rekonstitusi atau dispensing hendaklah diberikan untuk mencegah kontaminasi silang antar produk.
170. Mayoritas radiofarmaka di rumah sakit diperoleh dengan melakukan elusi ^{99m}Tc dari sistem generator tertutup dan menambahkannya pada kit radiofarmaka dalam sistem tertutup. Proses ini hendaklah dilakukan pada tempat dengan higiene yang baik dan perisai yang sesuai. Dalam hal

ini uji mutu sederhana seperti pemerian, pengukuran radioaktivitas hendaklah selalu dilakukan. Sewaktu-waktu dibutuhkan pemeriksaan kemurnian radiokimia, pH, ⁹⁹Mo breakthrough dan frekuensi pemeriksaan bergantung pada sumber pasokan.

171. Bila proses yang lebih kompleks seperti ekstraksi pelarut, penandaan sel dan pembuatan kit atau radiofarmaka dilakukan di rumah sakit, fasilitas dan prosedur yang lebih handal dan memenuhi persyaratan CPOB hendaklah diterapkan. Dalam hal ini, uji tambahan untuk efisiensi penandaan dan sterilitas, dan kemurnian kimia hendaklah dilakukan.
172. Bila produsen tidak menjamin sterilitas eluat, maka eluat tersebut hendaklah disterilkan dengan otoklaf atau dengan penyaringan aseptis.
173. Radioaktivitas total hendaklah diukur, dan volume eluat serta waktu kalibrasi dicatat. Data ini hendaklah dicatat pada lembar kerja harian, atau yang sejenis. Uji adanya radionuklida induk yang lolos (*parent breakthrough*) hendaklah dilakukan. Dengan menggunakan teknik aseptis, eluat hendaklah digunakan untuk merekonstitusi radiofarmaka menurut protokol yang ditetapkan atau instruksi produsen.
174. Tingkat dosis hendaklah ditentukan berdasarkan riwayat, umur, berat badan, jenis kelamin dan luas permukaan tubuh pasien.
175. Tiap dosis hendaklah dihitung, diambil secara aseptis dan terukur sebelum diberikan kepada pasien.
176. Penanganan hendaklah dilakukan secara hati-hati untuk memastikan distribusi partikulat radiofarmaka merata sebelum pengambilan.
177. Kecuali dinyatakan lain, penanganan hendaklah dilakukan secara hati-hati untuk mencegah udara masuk ke dalam produk yang mengandung Stano (Sn²⁺) atau zat pereduksi lain.
178. Langkah yang sesuai dalam prosedur hendaklah dilakukan untuk memastikan ketepatan zat, dosis, bentuk sediaan, waktu dan cara pemberian pada pasien.

179. Cara kerja yang aman hendaklah diikuti untuk memastikan bahwa tidak ada kemungkinan penggunaan alat suntik atau jarum bekas pakai.
180. Untuk mengantisipasi kemungkinan ada situasi kedaruratan nuklir, hendaklah tersedia prosedur tertulis rencana kontingensi yang terpampang dan diketahui oleh personel.
181. Sampel pertinggal kit radiofarmaka tidak perlu disimpan di rumah sakit, karena seharusnya penyimpanan sampel pertinggal telah dilakukan oleh produsen.
182. Sisa radiofarmaka harus disimpan beberapa hari agar meluruh. Sisa ini dapat dianggap sebagai sampel pertinggal untuk pengujian bila terjadi efek samping yang merugikan atau penyimpangan distribusi.

ANEKS 10**PENGGUNAAN RADIASI PENGION DALAM PEMBUATAN OBAT****PRINSIP**

Radiasi pengion dapat digunakan pada tahap proses pembuatan untuk berbagai tujuan termasuk menurunkan *bioburden* dan sterilisasi bahan awal, bahan pengemas atau produk, dan penanganan bahan pengemas untuk produk darah.

UMUM

Ada dua jenis proses iradiasi: iradiasi gamma dari sumber radioaktif dan iradiasi elektron berenergi tinggi (sinar beta) dari suatu akselerator.

Iradiasi gamma: ada dua mode pemrosesan dapat diterapkan:

- a) Mode *bets (Batch mode)*: produk disusun pada lokasi yang ditetapkan di sekeliling sumber radiasi; dan tidak dapat dimuati atau dikeluarkan selama sumber radiasi dipapar.
- b) Mode Kontinu (*Continuous mode*): produk disusun dan diletakkan di atas ban berjalan yang masuk dan keluar sumber radiasi secara otomatis sepanjang lintasan radiasi dan dengan kecepatan yang tepat.

Iradiasi elektron: produk dihantar dengan ban berjalan dan dipindai maju-mundur pada sumber berkas elektron (radiasi sinar beta) berenergi tinggi yang kontinu atau berpulsa.

1. Pelaksanaan iradiasi dapat dilakukan oleh industri farmasi sendiri atau oleh operator fasilitas radiasi berdasarkan kontrak (suatu “pembuatan berdasarkan kontrak”), di mana keduanya harus mempunyai izin untuk melaksanakan kegiatan tersebut.
2. Industri farmasi mempunyai tanggung jawab terhadap mutu produk termasuk tujuan iradiasi yang ingin dicapai. Penerima kontrak bertanggung jawab memastikan bahwa wadah (yaitu wadah terluar di mana produk diiradiasi) diiradiasi dengan dosis radiasi sesuai dengan yang dipersyaratkan oleh industri farmasi pemberi kontrak.

3. Dosis yang dipersyaratkan termasuk limitnya sesuai hasil validasi akan dinyatakan pada dokumen registrasi produk.

DOSIMETRI

4. Dosimetri didefinisikan sebagai pengukuran dosis terserap menggunakan dosimeter. Baik pemahaman maupun penggunaan teknik yang tepat adalah esensial untuk validasi, commissioning, dan pengendalian proses.
5. Kalibrasi tiap betas dosimeter rutin yang digunakan hendaklah tertelusur terhadap suatu standar nasional atau internasional. Masa berlaku kalibrasi hendaklah dinyatakan, dijustifikasi, dan dipatuhi.
6. Hendaklah digunakan instrumen yang sama untuk menetapkan kurva kalibrasi dosimeter rutin dan untuk mengukur perubahan serapan setelah iradiasi. Jika instrumen yang berbeda digunakan, hendaklah ditetapkan serapan absolut tiap instrumen dosimeter.
7. Tergantung jenis dosimeter yang digunakan, hendaklah dipertimbangkan kemungkinan penyebab ketidakakuratan pengukuran dari dosimeter antara lain perubahan kelembaban, perubahan suhu, waktu jeda antara iradiasi dan pengukuran, serta laju dosis.
8. Panjang gelombang pada instrumen yang dipakai untuk mengukur perubahan serapan dosimeter dan instrumen yang digunakan untuk mengukur ketebalan dosimeter hendaklah dikalibrasi secara berkala berdasarkan stabilitas, tujuan dan pemakaian dosimeter.

VALIDASI PROSES

9. Validasi adalah tindakan pembuktian bahwa proses, misal pemberian dosis terserap yang dikehendaki pada produk, akan mencapai hasil yang diharapkan sesuai persyaratan yang tercantum dalam Bab. 12 Kualifikasi dan Validasi.

10. Validasi hendaklah meliputi pemetaan dosis untuk mengetahui distribusi dosis terserap dalam wadah iradiasi yang diisi produk dengan konfigurasi tertentu.
11. Spesifikasi proses iradiasi hendaklah meliputi minimum hal sebagai berikut:
 - a) rincian pengemasan produk;
 - b) pola muatan produk dalam wadah iradiasi. Perhatian khusus perlu diberikan, jika campuran produk disatukan dalam wadah iradiasi, bahwa produk yang padat tidak mengalami kekurangan dosis atau menghalangi produk lain terhadap paparan radiasi. Tiap susunan produk campuran harus ditetapkan dan divalidasi;
 - c) pola muatan wadah iradiasi sekeliling sumber (untuk mode bets) atau sepanjang lintasan melalui sel (untuk mode kontinu);
 - d) limit maksimum dan minimum dosis yang diserap produk (dan dosimeter rutin yang digunakan);
 - e) limit maksimum dan minimum dosis yang diserap wadah iradiasi dan dosimeter rutin yang digunakan untuk memantau dosis yang terserap;
 - f) parameter proses lain termasuk laju dosis, waktu maksimum paparan, jumlah paparan, waktu jeda antara pembuatan dan iradiasi dan lain-lain.

Jika iradiasi dilakukan berdasarkan kontrak, maka minimum butir d) dan e) dari spesifikasi proses iradiasi di atas hendaklah menjadi bagian dari kontrak.

COMMISSIONING FASILITAS

Umum

12. *Commissioning* adalah kegiatan untuk mendapatkan dan mendokumentasikan bukti bahwa fasilitas iradiasi dapat berkinerja secara konsisten dalam limit yang telah ditetapkan sebelumnya bila dioperasikan sesuai dengan spesifikasi proses. Dalam konteks ini, limit yang telah ditetapkan adalah dosis maksimum dan minimum yang didesain untuk diserap oleh wadah iradiasi. Pada pengoperasian fasilitas, tidak boleh ada kemungkinan terjadi variasi pemberian dosis di luar limit tanpa sepengetahuan operator.

13. *Commissioning* hendaklah mencakup hal-hal di bawah ini:

- a) desain;
- b) pemetaan dosis;
- c) dokumentasi; dan
- d) persyaratan *commissioning* ulang.

Iradiator Gamma

Desain

14. Dosis terserap yang diterima oleh bagian tertentu dari wadah iradiasi pada titik tertentu dalam iradiator tergantung terutama pada faktor berikut:

- a) aktivitas dan geometri sumber;
- b) jarak dari sumber ke wadah;
- c) durasi iradiasi yang dikendalikan pengatur waktu atau kecepatan ban berjalan; dan
- d) komposisi dan densitas bahan, termasuk produk lain yang terletak di antara sumber dan bagian tertentu dari wadah.

15. Total dosis yang terserap juga akan tergantung pada lintasan wadah untuk iradiator kontinu atau pada pola muatan untuk iradiator bets, serta jumlah siklus pemaparan.

16. Untuk iradiator kontinu dengan lintasan radiasi tetap, parameter kunci yang dikendalikan oleh operator adalah laju kecepatan ban berjalan; sedangkan untuk iradiator bets dengan pola muatan tetap adalah pengaturan waktu.

Pemetaan Dosis

17. Untuk prosedur pemetaan dosis, hendaklah iradiator diisi dengan wadah iradiasi yang berisi *dummy product* atau produk representatif dengan densitas seragam. Beberapa dosimeter hendaklah ditempatkan pada

minimum tiga buah wadah iradiasi terisi yang dilewatkan melalui iradiator, dikelilingi oleh wadah yang sama atau *dummy product*. Jika produk tidak diisi seragam, hendaklah dosimeter ditempatkan dalam jumlah yang lebih banyak.

18. Posisi dosimeter tergantung pada ukuran wadah iradiasi. Contoh, untuk wadah berukuran hingga 1 x 1 x 0,5 m, penempatan kisi tiga dimensi berukuran 20 cm yang memenuhi wadah iradiasi dianggap sudah mencukupi, termasuk penempatan pada permukaan wadah.

Jika posisi dosis minimum dan maksimum yang diharapkan telah diketahui dari karakteristik kinerja iradiator sebelumnya, beberapa dosimeter di area dosis rata-rata dapat dikurangi, dan diganti untuk membentuk kisi berukuran 10 cm di area dosis ekstrim.

19. Hasil dari prosedur tersebut akan memberikan dosis minimum dan maksimum yang diserap oleh produk dan permukaan wadah yang merupakan satu set parameter fasilitas iradiasi, densitas produk dan pola muatan.

20. Yang ideal, hendaklah digunakan dosimeter referensi pada pelaksanaan kegiatan pemetaan dosis karena presisinya lebih tinggi. Penggunaan dosimeter rutin diperbolehkan namun disarankan untuk meletakkan dosimeter referensi tersebut berdampingan dengan dosimeter rutin pada posisi dosis minimum dan maksimum yang diharapkan dan pada posisi pemantauan rutin dari masing-masing wadah iradiasi replikasi. Nilai dosis yang diobservasi akan berbentuk sekumpulan data ketidakpastian secara acak yang dapat diestimasi dari variasi dalam pengukuran berulang.

21. Dosis minimum yang diobservasi, sebagai hasil pengukuran dengan dosimeter rutin, yang penting untuk memastikan bahwa semua wadah iradiasi menerima dosis minimum yang diperlukan, akan diatur berdasarkan variabilitas acak dosimeter rutin yang digunakan.

22. Parameter yang dipakai selama proses iradiasi hendaklah dijaga konstan, dipantau, dan dicatat selama kegiatan pemetaan dosis. Catatan, bersama hasil dosimetri dan semua catatan lain yang dihasilkan, hendaklah disimpan.

Iradiator Berkas Elektron

Desain

23. Dosis terserap yang diterima oleh bagian tertentu dari produk yang diiradiasi tergantung terutama pada faktor berikut:

- a) karakteristik berkas, yaitu: energi elektron, arus berkas rata-rata, lebar pemindaian dan keseragaman pemindaian;
- b) kecepatan ban berjalan;
- c) komposisi dan densitas produk;
- d) komposisi, densitas dan ketebalan bahan antara output window dan bagian tertentu dari produk; dan
- e) jarak antara *output window* ke wadah.

24. Parameter kunci yang dikendalikan oleh operator adalah karakteristik berkas dan kecepatan ban berjalan.

Pemetaan Dosis

25. Pada prosedur pemetaan dosis, hendaklah dosimeter diletakkan di antara lapisan-lapisan penyerap yang homogen yang membentuk *dummy product*, atau di antara lapisan-lapisan produk representatif yang berdensitas seragam, sehingga setidaknya dapat dilakukan sepuluh pengukuran dalam rentang maksimum energi elektron. Lihat juga Butir 18 s/d 21.

26. Parameter iradiator hendaklah dijaga konstan, dipantau dan dicatat selama kegiatan pemetaan dosis. Catatan, bersama hasil dosimetri dan semua catatan lain yang dihasilkan, hendaklah disimpan.

Commissioning Ulang

27. *Commissioning* hendaklah diulang jika ada perubahan pada proses atau pada iradiator yang dapat memengaruhi distribusi dosis pada wadah

iradiasi (contoh penggantian pensil sumber radiasi). Perlu atau tidak *commissioning* ulang tergantung pada besar perubahan iradiator atau muatan. Jika ragu, lakukan *commissioning* ulang.

BANGUNAN-FASILITAS

28. Bangunan-fasilitas hendaklah didesain dan dioperasikan untuk memisahkan wadah yang sudah diiradiasi dan yang belum untuk mencegah kontaminasi silang.

Jika produk dikemas di dalam wadah iradiasi tertutup, mungkin tidak perlu dilakukan pemisahan produk farmasi terhadap nonfarmasi, bilamana tidak ada risiko produk farmasi terkontaminasi dengan produk nonfarmasi.

Kemungkinan kontaminasi produk oleh radionuklida dari sumber radiasi harus dihilangkan.

PEMROSESAN

29. Wadah iradiasi hendaklah diisi sesuai dengan pola muatan yang ditetapkan pada saat validasi.

30. Selama pemrosesan, dosis radiasi pada wadah iradiasi hendaklah dipantau menggunakan prosedur dosimetri yang tervalidasi. Hubungan antara dosis ini dengan dosis yang diserap oleh produk di dalam wadah harus sudah ditetapkan selama proses validasi dan *commissioning* fasilitas.

31. Indikator radiasi hendaklah digunakan sebagai alat bantu untuk membedakan wadah yang diiradiasi dari wadah yang belum diiradiasi. Indikator radiasi tidak boleh digunakan sebagai satu-satunya alat untuk membedakan atau petunjuk proses yang memuaskan.

32. Proses radiasi untuk wadah yang dimuati oleh campuran produk di dalam sel iradiasi hendaklah hanya dilakukan jika diketahui dari percobaan saat *commissioning* atau bukti lain bahwa dosis radiasi yang diterima oleh masing-masing wadah tetap berada dalam limit yang ditetapkan.

33. Jika dosis radiasi yang dibutuhkan diberikan dengan lebih dari satu pemaparan atau lebih dari satu kali melewati fasilitas iradiasi, hendaklah

itu dilakukan atas persetujuan pemegang Izin Edar dan dilakukan dalam periode waktu yang telah ditentukan. Interupsi tak terencana selama proses iradiasi yang terjadi lebih dari periode waktu yang telah disetujui hendaklah diinformasikan kepada pemegang Izin Edar.

34. Produk yang belum diiradiasi harus dipisahkan dari produk yang telah diiradiasi. Metode untuk melakukan hal ini mencakup penggunaan indikator radiasi (Butir 31) dan desain bangunan-fasilitas yang tepat (Butir 28).

Iradiator Gamma

35. Untuk proses dengan mode kontinu, hendaklah dosimeter diletakkan sedemikian rupa sehingga tiap saat setidaknya dua dosimeter terpapar.
36. Untuk proses dengan mode bets, setidaknya dua dosimeter hendaklah dipaparkan pada posisi dosis minimum.
37. Untuk proses mode kontinu, hendaklah ada indikasi positif mengenai posisi yang benar dari sumber serta *interlock* antara posisi sumber dan pergerakan ban berjalan. Kecepatan ban berjalan hendaklah dipantau terus-menerus dan dicatat.
38. Untuk proses mode bets, pergerakan sumber dan waktu pemaparan untuk tiap bets hendaklah dipantau dan dicatat.
39. Pemberian suatu dosis yang dikehendaki, pengaturan waktu atau kecepatan ban berjalan membutuhkan penyesuaian terkait dengan peluruhan dan penambahan sumber radiasi. Periode validitas dari pengaturan atau kecepatan hendaklah dicatat dan dipatuhi.

Iradiator Berkas Elektron

40. Hendaklah diletakkan satu dosimeter pada tiap wadah.

41. Hendaklah ada pencatatan yang terus-menerus terhadap arus berkas rata-rata, energi elektron, lebar area pemindaian dan kecepatan ban berjalan. Variabel ini, kecuali kecepatan ban berjalan, perlu dikendalikan dalam batas yang telah ditentukan selama *commissioning* karena variabel tersebut bersifat responsif terhadap perubahan yang cepat.

DOKUMENTASI

42. Hendaklah dilakukan rekonsiliasi terhadap jumlah wadah yang diterima, diiradiasi dan dikirimkan beserta dokumen terkait. Tiap perbedaan hendaklah dilaporkan dan dicari penyebabnya.
43. Operator fasilitas iradiasi hendaklah menyatakan secara tertulis rentang dosis yang diterima oleh tiap wadah yang diiradiasi dalam suatu bets atau pengiriman.
44. Catatan proses dan pengawasan untuk tiap bets iradiasi hendaklah diperiksa dan ditandatangani oleh personel yang berwenang dan catatan ini disimpan. Metode dan tempat penyimpanan hendaklah disetujui oleh operator fasilitas iradiasi dan pemegang Izin Edar.
45. Dokumen yang terkait dengan validasi dan *commissioning* fasilitas hendaklah disimpan selama satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa atau setidaknya lima tahun setelah produk terakhir diluluskan, mana yang lebih panjang.

PEMANTAUAN MIKROBIOLOGI

46. Pemantauan mikrobiologi merupakan tanggung jawab industri farmasi. Pemantauan ini meliputi pemantauan lingkungan tempat produk tersebut dibuat dan pemantauan prairadiasi sesuai dengan yang tercantum di dalam Izin Edar.

ANEKS 11

SAMPEL PEMBANDING DAN SAMPEL PERTINGGAL

PRINSIP

1. Sampel disimpan untuk dua tujuan; pertama menyediakan sampel untuk pengujian dan kedua menyediakan spesimen produk jadi. Karena itu sampel dibagi menjadi dua kategori:

Sampel pembanding: sampel suatu betas dari bahan awal, bahan pengemas atau produk jadi yang disimpan untuk tujuan pengujian apabila ada kebutuhan, selama masa edar dari betas terkait. Bila stabilitasnya memungkinkan, sampel pembanding dari tahap proses kritis (misal yang memerlukan pengujian dan pelulusan) atau produk antara yang dikirim di luar kendali pabrik hendaklah disimpan.

Sampel pertinggal: sampel produk jadi dalam kemasan lengkap dari suatu betas disimpan untuk tujuan identifikasi sebagai contoh, tampilan, kemasan, label, brosur, nomor betas, tanggal kedaluwarsa, apabila dibutuhkan selama masa edar betas terkait. Pengecualian dapat diberikan bila persyaratan di atas dapat dipenuhi tanpa penyimpanan sampel duplikat misal pada jumlah kecil betas dikemas untuk berbagai pasar atau obat yang sangat mahal.

Dalam banyak hal sampel pembanding produk jadi identis dengan sampel pertinggal, misal unit dalam kemasan lengkap. Dalam hal ini sampel pembanding dan pertinggal dapat saling menggantikan.

2. Seperti dijelaskan pada Butir 7 dan 8, perlu bagi industri farmasi, importir maupun tempat di mana produk diluluskan, untuk menyimpan sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal dari tiap betas produk jadi. Industri farmasi juga perlu menyimpan sampel pembanding dari betas bahan awal (dengan pengecualian tertentu - lihat Butir 9 di bawah) dan/atau produk antara. Tiap lokasi pengemasan hendaklah menyimpan sampel pembanding dari tiap betas bahan pengemas primer dan bahan cetak. Penyimpanan bahan cetak sebagai bagian dari sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal untuk produk jadi dapat diterima.

3. Sampel pembandingan dan/atau sampel pertinggal berlaku sebagai riwayat baik untuk bets produk jadi maupun bahan awal yang dapat dievaluasi pada saat misal ada keluhan terhadap mutu produk, keraguan terhadap pemenuhan persyaratan Izin Edar, pelabelan/kemasan atau laporan farmakovigilans.
4. Catatan ketertelusuran sampel perlu disimpan dan tersedia untuk dievaluasi oleh Badan POM.

UMUM

5. Aneks ini memberi pedoman cara pengambilan dan penanganan sampel pembandingan untuk bahan awal, bahan pengemas atau produk jadi serta penyimpanan sampel pertinggal untuk produk jadi.
6. Persyaratan spesifik untuk obat uji klinik tercantum pada Aneks 6 Pembuatan Obat Uji Klinik.
7. Pedoman untuk pengambilan sampel pertinggal untuk obat yang diimpor atau didistribusikan secara paralel juga tercakup dalam Aneks ini.

DURASI PENYIMPANAN

8. Sampel pembandingan dan sampel pertinggal dari tiap bets produk jadi hendaklah disimpan sekurangnya satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa. Sampel pembandingan hendaklah dikemas dalam kemasan primer atau dalam kemasan yang terbuat dari bahan yang sama dengan kemasan primer dalam mana obat dipasarkan.
9. Kecuali masa penyimpanan lebih lama dipersyaratkan oleh hukum, sampel bahan awal (kecuali pelarut, gas atau air yang dipakai dalam proses produksi) hendaklah disimpan paling tidak dua tahun setelah produk diluluskan. Lama penyimpanan dapat diperpendek bila stabilitas dari bahan, seperti yang disebutkan pada spesifikasi terkait, lebih pendek. Bahan pengemas hendaklah disimpan selama masa edar dari produk jadi terkait.

JUMLAH SAMPEL PERTINGGAL DAN SAMPEL PEMBANDING

10. Jumlah sampel pembanding hendaklah cukup untuk melakukan minimal dua kali analisis lengkap pada bets sesuai dengan dokumen Izin Edar yang telah dievaluasi dan disetujui oleh Badan POM. Bila perlu dilakukan pengujian, produk dalam kemasan yang utuh hendaklah dipakai. Usulan pengecualian dari hal di atas hendaklah dijustifikasi dan disetujui oleh Badan POM.
11. Bila dapat diterapkan, persyaratan mengenai jumlah sampel pembanding, dan bila diperlukan sampel pertinggal sesuai Pedoman CPOB hendaklah dipatuhi.
12. Sampel pembanding hendaklah mewakili baik bets bahan awal, produk antara maupun bets produk jadi darimana sampel diambil. Sampel lain dapat juga diambil dari bagian proses paling kritis (misal bagian awal atau akhir proses). Bila satu bets dikemas dalam dua atau lebih kegiatan pengemasan yang berbeda, hendaklah diambil minimal satu sampel pertinggal dari tiap kegiatan pengemasan. Usulan untuk pengecualian hendaklah dijustifikasi dan disetujui oleh Badan POM.
13. Hendaklah dipastikan bahwa semua bahan dan peralatan untuk melakukan analisis tersedia, atau mudah diperoleh sampai dengan satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa dari bets terakhir yang dibuat, untuk melakukan pengujian sesuai spesifikasi.

KONDISI PENYIMPANAN

14. Kondisi penyimpanan hendaklah sesuai dengan yang tercantum pada Izin Edar.

KONTRAK TERTULIS

15. Bila pemegang Izin Edar berbeda dari industri farmasi yang bertanggung jawab untuk pelulusan, tanggung jawab penyimpanan sampel pembanding/ sampel pertinggal hendaklah dijelaskan dalam kontrak tertulis antara dua

pihak sesuai Bab 11 Kegiatan Alih Daya. Hal ini berlaku juga bila pembuatan dan pelulusan bets dilakukan di lokasi berbeda, maka tanggung jawab menyeluruh dari bets dan pengaturan penanggung jawab untuk mengambil dan menyimpan sampel hendaklah dijelaskan dalam kontrak tertulis.

16. Kepala Bagian Pemastian Mutu yang menyetujui bets untuk dijual hendaklah memastikan bahwa sampel pembanding dan sampel pertinggal terkait dapat diakses dalam waktu cepat. Bila diperlukan, pengaturan untuk mengambil sampel terkait hendaklah dijelaskan dalam kontrak tertulis.
17. Bila tahapan pembuatan produk jadi dilakukan di lebih dari satu lokasi, kontrak tertulis merupakan faktor penting dalam pengendalian pengambilan dan lokasi penyimpanan sampel pembanding dan sampel pertinggal.

SAMPEL PEMBANDING - UMUM

18. Sampel pembanding digunakan untuk analisis, oleh karena itu hendaklah selalu tersedia untuk laboratorium yang mempunyai metodologi yang telah divalidasi. Lokasi penyimpanan sampel bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan untuk produk jadi adalah pabrik pembuat produk jadi tersebut. Demikian juga lokasi penyimpanan sampel produk jadi adalah tempat orisinal pembuatnya.

SAMPEL PERTINGGAL - UMUM

19. Sampel pertinggal hendaklah mewakili suatu bets produk jadi seperti yang diedarkan dan mungkin diperlukan untuk pengujian dengan tujuan pembuktian pemenuhan atribut nonteknis dari Izin Edar atau persyaratan lain. Sampel pertinggal hendaklah disimpan di lokasi di mana kepala bagian Pemastian Mutu meluluskan produk jadi.
20. Sampel pertinggal hendaklah disimpan di lokasi pabrik pembuat produk jadi untuk mempermudah Badan POM mengakses sampel.

21. Bila produksi/ impor/ pengemasan/ pengujian/ pelulusan bets obat melibatkan lebih dari satu pabrik pembuat, tanggung jawab penyimpanan sampel pertinggal hendaklah ditetapkan dalam kontrak tertulis dari semua pihak terkait.

SAMPEL PEMBANDING DAN PERTINGGAL UNTUK PRODUK IMPOR

22. Bila kemasan sekunder tidak dibuka, hanya bahan pengemas yang dipakai perlu disimpan karena risiko kecampurbauran tidak ada atau kecil.
23. Bila kemasan sekunder dibuka, misal untuk mengganti dus atau brosur, hendaklah diambil satu sampel pertinggal tiap proses pengemasan, karena ada risiko kecampurbauran selama proses pengemasan. Sangat penting untuk dapat mengetahui dengan cepat siapa yang bertanggung jawab bila terjadi kecampur-bauran (pabrik pembuat atau pabrik pengemas ulang) karena ini akan memengaruhi luas penarikan obat.

SAMPEL PEMBANDING DAN PERTINGGAL BILA INDUSTRI FARMASI DITUTUP

24. Bila industri farmasi ditutup dan Izin Edar dikembalikan, ditarik atau dibatalkan, kemungkinan masih banyak bets obat yang belum kedaluwarsa yang diproduksi oleh industri farmasi terkait dan masih beredar. Agar bets tersebut tetap berada di pasar, industri farmasi tersebut hendaklah mempersiapkan secara rinci untuk melakukan transfer sampel perbandingan dan sampel pertinggal (dan dokumen CPOB lain yang relevan) ke lokasi penyimpanan yang ditunjuk. Industri tersebut hendaklah dapat meyakinkan Badan POM bahwa penyimpanan memadai dan, apabila diperlukan, sampel dapat diakses dan dianalisis.
25. Bila industri tersebut tidak mampu melakukan pengaturan yang diperlukan, maka ini dapat didelegasikan kepada industri lain. Pemegang Izin Edar bertanggung jawab terhadap pendelegasian dan pemberian semua informasi yang diperlukan kepada Badan POM. Di samping itu, sehubungan dengan kelaikan pengaturan yang diusulkan untuk penyimpanan sampel perbandingan dan sampel pertinggal, pemegang Izin Edar hendaklah juga melakukan konsultasi dengan otoritas pengawas obat tiap negara di mana bets yang belum kedaluwarsa dipasarkan.

ANEKS 12

UJI PELULUSAN *REAL TIME* DAN PELULUSAN PARAMETRIS

PRINSIP

Produk obat harus sesuai dengan spesifikasi yang telah disetujui dan memenuhi persyaratan CPOB, yang umumnya dapat diluluskan ke pasaran melalui serangkaian uji terhadap bahan aktif dan/atau produk jadi sebagaimana ditetapkan dalam izin edar maupun izin uji klinik. Pada kondisi tertentu, bila diizinkan oleh Badan POM, berdasarkan informasi produk dan pemahaman proses, informasi yang dikumpulkan selama proses produksi dapat digunakan untuk pelulusan bets selain pengujian terhadap produk akhir. Aktivitas terpisah lainnya yang dibutuhkan untuk jenis pelulusan bets semacam ini hendaklah diintegrasikan pula terhadap Sistem Mutu Industri Farmasi.

RUANG LINGKUP

Aneks ini ditujukan untuk mengakomodasi persyaratan dalam penerapan Uji Pelulusan *Real Time* (UPRT) dan pelulusan parametris, dengan pengendalian parameter kritis dan atribut material yang relevan diizinkan sebagai alternatif pengujian akhir yang rutin dilakukan untuk bahan aktif dan/atau produk jadi. Tujuan spesifik pedoman ini adalah untuk mencakup aplikasi UPRT pada tahapan apa saja dalam sebuah proses produksi baik untuk produk jadi maupun bahan aktif, termasuk bahan antara. Otorisasi untuk pelulusan parametris hendaklah diberikan, ditolak atau dibatalkan bersama oleh semua pihak yang bertanggung jawab untuk mengkaji produk bersama dengan Pemastian Mutu.

UJI PELULUSAN *REAL TIME*

1. Dalam UPRT, kombinasi dari pengendalian dan pemantauan selama-proses, apabila disetujui, dapat menjadi alternatif uji produk akhir sebagai bagian dari keputusan untuk meluluskan bets. Interaksi dengan Badan POM sebelum dan selama proses evaluasi merupakan persyaratan hingga diperoleh persetujuan. Tingkat interaksi akan bergantung pada level kompleksitas prosedur pengendalian UPRT yang diaplikasikan pada fasilitas pabrik.

2. Saat merancang strategi UPRT, kriteria minimum yang diharapkan dapat dipenuhi:
 - a. Pengukuran *real time* dan pengendalian terhadap seluruh atribut material selama-proses dan parameter proses yang relevan hendaklah menjadi perkiraan yang akurat terhadap atribut produk jadi yang terkait.
 - b. Kombinasi valid tentang relevansi pengkajian atribut material dan kontrol proses untuk menggantikan atribut uji produk jadi hendaklah ditetapkan berlandaskan bukti ilmiah mengacu pada pemahaman material, produk dan proses.
 - c. Gabungan proses pengukuran (parameter proses dan atribut material) dan data pengujian lain yang diperoleh selama proses produksi hendaklah memberikan dasar yang tangguh untuk UPRT dan keputusan pelulusan bets.

3. Strategi UPRT hendaklah diintegrasikan dan dikendalikan melalui kerangka Sistem Mutu Industri Farmasi. Hal ini hendaklah minimal mencakup referensi informasi sebagai berikut:
 - a) manajemen risiko mutu, termasuk kajian risiko terhadap seluruh proses yang terkait, dengan mengacu pada prinsip yang dijabarkan dalam Aneks 13 Manajemen Risiko Mutu;
 - b) program pengendalian perubahan;
 - c) strategi pengendalian;
 - d) program pelatihan personel yang spesifik;
 - e) kebijakan kualifikasi dan validasi;
 - f) sistem pengendalian penyimpangan/CAPA;
 - g) prosedur darurat apabila terjadi kegagalan sensor proses/peralatan;
 - h) pengkajian berkala/program evaluasi untuk mengukur efektivitas UPRT guna kesinambungan pemastian mutu produk.

4. Sejalan dengan prinsip yang dijabarkan dalam Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi dan Bab 12 Kualifikasi dan Validasi, program pengendalian perubahan merupakan bagian penting dari pendekatan uji pelulusan *real time*. Tiap perubahan yang berpotensi memberikan dampak pada produksi dan pengujian produk, atau status validasi fasilitas, sistem, peralatan, metode analisis atau proses, hendaklah dievaluasi risikonya terhadap mutu produk dan dampak terhadap reproduibilitas proses produksi. Semua perubahan hendaklah dijustifikasi mengacu pada prinsip

manajemen risiko mutu dan didokumentasikan. Setelah implementasi perubahan, hendaklah dilakukan evaluasi untuk menunjukkan tidak terjadi dampak yang tidak diinginkan atau berpotensi merusak mutu produk.

5. Strategi pengendalian hendaklah dirancang tidak hanya untuk memantau proses, namun juga untuk menjaga *state of control* dan memastikan bahwa produk dengan persyaratan mutu yang ditetapkan dapat diproduksi secara konsisten. Strategi pengendalian hendaklah menjabarkan dan menjustifikasi pengendalian selama-proses yang ditetapkan, atribut material, produk dan pemahaman parameter proses. Strategi pengendalian adalah dinamis dan mungkin dapat berubah sepanjang siklus hidup produk yang membutuhkan penggunaan manajemen risiko mutu baik pendekatan maupun pemahaman pengetahuannya. Strategi pengendalian hendaklah juga menjelaskan rencana pengambilan sampel dan kriteria penerimaan/penolakan.
6. Personel hendaklah mendapatkan pelatihan spesifik terkait teknologi, prinsip dan prosedur UPRT. Personel kunci hendaklah memiliki pengalaman, pengetahuan dan pemahaman terhadap produk dan proses yang memadai. Implementasi UPRT yang berhasil membutuhkan masukan dari lintas fungsi/tim multidisipliner dengan pengalaman terkait topik spesifik, misal teknik, analisis, *chemometric modelling* atau statistik.
7. Bagian penting dari strategi UPRT adalah kebijakan kualifikasi dan validasi, dengan referensi tertentu mengacu pada metode analisis termutakhir. Perhatian khusus hendaklah difokuskan pada kualifikasi, validasi dan manajemen metode analisis *in-line* dan *on-line*, melalui penempatan *sampling probe* di dalam peralatan produksi.
8. Penyimpangan atau kegagalan proses hendaklah diinvestigasi secara mendalam dan tren negatif yang mengindikasikan perubahan *state of control* hendaklah ditindaklanjuti dengan tepat.
9. Pembelajaran berkesinambungan melalui pengumpulan dan analisis data terhadap siklus hidup produk merupakan hal yang penting dan hendaklah menjadi bagian dari Sistem Mutu Industri Farmasi. Observasi mungkin dapat dilakukan menggunakan teknologi mutakhir terhadap tren data tertentu yang merupakan bagian esensial dan melekat dari proses yang saat ini diterima. Industri farmasi hendaklah mengevaluasi data secara

saintifik, bila layak untuk dikonsultasikan ke Badan POM, untuk menetapkan bilamana tren tertentu menunjukkan peluang peningkatan dan/atau konsistensi mutu.

10. Apabila UPRT disetujui, pendekatan ini hendaklah secara rutin digunakan untuk pelulusan bets. Pada kejadian dengan kegagalan hasil UPRT atau tren menunjukkan kegagalan, pendekatan UPRT tidak bisa digantikan dengan pengujian produk akhir. Tiap kegagalan hendaklah diinvestigasi secara mendalam dan hasil investigasi dipertimbangkan dalam pengambilan keputusan untuk meluluskan bets, dan hendaklah memenuhi persyaratan izin edar dan CPOB. Tren kegagalan hendaklah ditindaklanjuti dengan memadai.
11. Atribut (misal keseragaman kandungan) yang tidak secara langsung dikontrol melalui UPRT yang disetujui hendaklah tetap tercantum dalam Sertifikat Analisis untuk setiap bets. Metode resmi untuk pengujian akhir produk hendaklah tetap tercantum dan hasilnya tertulis sebagai “Memenuhi Syarat Bila Diuji” dengan catatan “Dikontrol melalui UPRT yang Disetujui”.

PELULUSAN PARAMETRIS

12. Aneks ini merupakan pedoman untuk pelulusan parametris yang didefinisikan sebagai pelulusan suatu bets produk yang disterilisasi akhir berdasarkan kajian terhadap parameter pengendalian proses kritis dibandingkan persyaratan uji akhir produk untuk sterilitas. Eliminasi uji sterilitas hanya berlaku bila dapat dibuktikan bahwa semua kondisi proses sterilisasi tervalidasi yang ditetapkan sebelumnya telah dicapai.
13. Kemampuan uji sterilitas produk jadi terbatas untuk mendeteksi kontaminasi, mengingat hanya menggunakan sebagian kecil sampel untuk seluruh ukuran bets. Selain itu, media kultur mungkin hanya menstimulasi pertumbuhan beberapa mikroorganisme. Maka, uji sterilitas produk jadi hanya mampu mendeteksi kegagalan mayor dalam sistem pemastian sterilitas (misal, kesalahan yang menyebabkan kontaminasi sejumlah besar unit produk dan/atau kontaminasi oleh mikroorganisme spesifik yang pertumbuhannya didukung oleh media yang dipakai). Sebaliknya, data yang dihasilkan dari pengawasan selama-proses (misal, pre-sterilisasi *bioburden* atau pemantauan lingkungan) dan dengan pemantauan terhadap parameter sterilisasi yang relevan dapat

memberikan informasi yang lebih akurat untuk memastikan sterilitas produk.

14. Pelulusan parametris dapat disahkan apabila data produksi yang menunjukkan kebenaran proses pengolahan bets sudah cukup memberikan kepastian bahwa proses yang didesain dan divalidasi untuk memastikan sterilitas produk telah dilaksanakan dalam pembuatan bets tersebut. Pemeriksaan rutin terhadap sterilisator, perubahan, penyimpangan, aktivitas pemeliharaan berkala yang rutin maupun tidak terencana hendaklah dicatat, dievaluasi dan disetujui sebelum produk diluluskan.
15. Pelulusan parametris hanya dapat diberlakukan untuk produk yang disterilisasi akhir dalam wadah akhirnya, dengan menggunakan uap air, panas kering atau radiasi pengion (pelulusan dosimetri).
16. Industri farmasi yang akan menerapkan pelulusan parametris hendaklah memiliki riwayat pemenuhan CPOB yang memuaskan dan program pemastian sterilitas yang andal dan menjamin kontrol proses serta pemahaman proses yang konsisten.
17. Program pemastian sterilitas hendaklah didokumentasikan dan minimal mencakup identifikasi dan pemantauan parameter proses kritis, pengembangan dan validasi siklus sterilisator, wadah/kemasan, validasi integritas, kontrol *bioburden*, program pemantauan lingkungan, pemisahan produk, peralatan, desain fasilitas dan pelayanan, program kualifikasi, program kalibrasi dan pemeliharaan, program pengendalian perubahan, pelatihan personel dan pendekatan manajemen risiko mutu.
18. Manajemen risiko merupakan persyaratan penting untuk pelulusan parametris dan hendaklah fokus pada mitigasi faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko kegagalan untuk mencapai dan menjaga sterilitas tiap unit pada tiap bets. Bila suatu produk atau proses baru dipertimbangkan untuk pelulusan parametris, maka kajian risiko hendaklah dilakukan selama pengembangan proses, termasuk evaluasi data produksi produk eksisting bila diperlukan. Bila produk atau proses eksisting dipertimbangkan, kajian risiko hendaklah mencakup evaluasi data historis yang berkaitan.

19. Dalam melakukan evaluasi pemenuhan persyaratan CPOB, hendaklah dipertimbangkan riwayat ketidaksterilan produk dan perbandingan hasil uji sterilitas dari produk terkait dengan produk lain yang diproduksi dengan sistem pemastian sterilitas yang sama.
20. Personel yang terlibat dalam pelulusan parametris hendaklah memiliki pengalaman dalam bidang berikut: mikrobiologi, pemastian sterilitas, teknik, produksi dan sterilisasi. Kualifikasi, pengalaman, kompetensi dan pelatihan seluruh personel yang terlibat dalam pelulusan parametris hendaklah didokumentasikan.
21. Segala perubahan yang dapat berdampak pada pemastian sterilitas hendaklah dicatat dalam sistem pengendalian perubahan dan dikaji oleh personel yang sesuai, terqualifikasi dan berpengalaman dalam pemastian sterilitas, serta hendaklah disetujui oleh Pemastian Mutu.
22. Program pemantauan *bioburden* sebelum sterilisasi untuk produk dan komponen hendaklah dilakukan untuk mendukung pelulusan parametris. *Bioburden* hendaklah dilakukan untuk setiap betas. Lokasi pengambilan sampel untuk unit terisi sebelum sterilisasi hendaklah berdasarkan skenario terburuk dan mewakili setiap betas. Apabila ada organisme yang ditemukan selama uji *bioburden* maka hendaklah diidentifikasi untuk konfirmasi bahwa organisme tersebut bukan pembentuk spora yang lebih resisten selama proses sterilisasi.
23. *Bioburden* produk hendaklah diminimalkan dengan desain proses dan lingkungan produksi yang memadai, antara lain:
 - a) desain fasilitas dan peralatan yang baik dan memungkinkan pembersihan, desinfeksi dan sanitasi yang efektif;
 - b) ketersediaan prosedur pembersihan, desinfeksi dan sanitasi yang rinci dan efektif;
 - c) penggunaan filter retensi mikroba apabila memungkinkan;
 - d) ketersediaan prosedur dan petunjuk operasional yang mendukung hygiene personel dan pengendalian pakaian kerja yang memadai;
 - e) spesifikasi mikrobiologis yang memadai untuk bahan baku, bahan antara dan bahan pembantu proses (misal, gas).
24. Untuk produk cair atau secara mikrobiologis tidak stabil, jeda waktu antara pelarutan bahan awal, filtrasi larutan produk dan sterilisasi

hendaklah ditetapkan untuk meminimalkan berkembangnya *bioburden* dan peningkatan endotoksin (bila memungkinkan).

25. Tidak boleh terjadi kemungkinan tercampur produk yang sudah dengan yang belum disterilkan. Pemastian tersebut dapat dilakukan dengan pemisahan secara fisik atau sistem elektronis yang tervalidasi.

PROSES STERILISASI

26. Kualifikasi dan validasi merupakan aktivitas kritis untuk menjamin bahwa peralatan yang digunakan untuk sterilisasi dapat memenuhi parameter siklus operasional secara konsisten dan alat ukur untuk memverifikasi proses sterilisasi.
27. Requalifikasi berkala peralatan dan revalidasi proses hendaklah direncanakan dan dijustifikasi sesuai dengan persyaratan yang tercantum pada Aneks 1 Pembuatan Produk Steril dan Bab 12 Kualifikasi dan Validasi.
28. Pengukuran yang memadai terhadap parameter proses kritis selama sterilisasi merupakan persyaratan penting dalam program pelulusan parametris. Standar yang digunakan untuk peralatan guna proses pengukuran hendaklah ditetapkan dan kalibrasi hendaklah mengacu pada standar nasional atau internasional.
29. Proses parameter kritis hendaklah tersedia, ditetapkan dan dilakukan reevaluasi berkala. Rentang pelaksanaan hendaklah dilakukan berdasarkan proses sterilisasi, kapabilitas proses, batas toleransi kalibrasi dan tingkat kekritisian parameter proses.
30. Pemantauan rutin alat sterilisasi hendaklah menunjukkan kondisi yang tervalidasi yang diperlukan untuk mencapai proses spesifik yang dibutuhkan pada setiap siklus. Proses kritis hendaklah dipantau spesifik selama fase sterilisasi.
31. Catatan sterilisasi hendaklah mencakup seluruh parameter proses kritis. Catatan sterilisasi hendaklah diperiksa oleh minimal dua sistem independen untuk membuktikan pemenuhan spesifikasi proses sterilisasi.

Sistem ini dapat terdiri dari dua orang atau suatu sistem komputer tervalidasi dan satu orang.

32. Seluruh perbaikan dan modifikasi yang telah disetujui teknisi yang berpengalaman dalam bidang pemastian sterilitas dan mikrobiologis hendaklah dikonfirmasi sebelum pelulusan setiap batch produk.
33. Jika pelulusan parametris telah disetujui oleh Badan POM, keputusan untuk pelulusan atau penolakan batch hendaklah berdasarkan spesifikasi yang telah disetujui dan kajian terhadap data kontrol proses kritis. Ketidaksihesuaian spesifikasi pelulusan parametris tidak dapat digantikan oleh uji sterilitas produk jadi yang memenuhi syarat.

GLOSARIUM

Strategi pengendalian

Serangkaian pengendalian yang terencana, berdasarkan pemahaman terhadap proses dan produk yang terkini guna memastikan performa proses dan mutu produk. Pengendalian dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait bahan obat dan material produk obat serta komponen, kondisi operasional fasilitas dan peralatan, pengawasan selama-proses, spesifikasi produk jadi dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian.

Parameter Proses Kritis

Parameter proses yang variabilitasnya memiliki dampak terhadap atribut mutu kritis, sehingga hendaklah dipantau atau dikendalikan untuk menjamin proses menghasilkan mutu yang dikehendaki.

Atribut Mutu Kritis

Sifat dan karakteristik fisika, kimia, biologi maupun mikrobiologi yang hendaklah memenuhi batas, rentang atau distribusi yang sesuai untuk menjamin mutu produk yang diinginkan.

Pelulusan parametris

Salah satu bentuk dari uji pelulusan *real time*. Pelulusan parametris untuk produk yang dilakukan sterilisasi akhir berdasarkan kajian terhadap dokumentasi pemantauan proses (misalnya, suhu, tekanan, waktu sterilisasi

akhir), dibandingkan hanya melakukan pengujian terhadap sejumlah sampel untuk atribut spesifik.

Uji pelulusan *real time*

Kapasitas untuk mengevaluasi dan memastikan mutu selama-proses dan/atau produk akhir berdasarkan data proses, yang secara spesifik mencakup gabungan valid dari atribut material yang diukur dan pengendalian proses.

State of Control

Suatu kondisi yang meliputi serangkaian pengendalian yang secara konsisten dapat menjamin performa proses dan mutu produk yang berkesinambungan.

ANEKS 13**MANAJEMEN RISIKO MUTU****PENDAHULUAN DAN RUANG LINGKUP APLIKASI**

Aneks ini mengacu pada ICH Q9 pedoman Manajemen Risiko Mutu dan memberi pedoman mengenai pendekatan sistematis terhadap Manajemen Risiko Mutu dan kemudahan bagi pemenuhan CPOB dan persyaratan mutu lain. Ini mencakup prinsip yang digunakan dan beberapa pilihan proses, metode dan perangkat yang dapat digunakan pada saat menerapkan pendekatan Manajemen Risiko Mutu secara formal. Acuan lebih lanjut terkait penerapan Manajemen Risiko Mutu untuk menjamin mutu produk dapat mengacu pada *WHO guidelines on Quality Risk Management* atau pedoman internasional lain terkait.

PENDAHULUAN

1. Meskipun terdapat beberapa contoh penggunaan Manajemen Risiko Mutu di industri farmasi saat ini, namun terbatas dan tidak mewakili keseluruhan kontribusi yang dapat diberikan manajemen risiko.

Selain itu, bahwa sistem mutu adalah penting telah diakui oleh industri farmasi dan terbukti bahwa Manajemen Risiko Mutu merupakan komponen yang berharga dalam suatu sistem mutu yang efektif.

2. Secara umum telah dipahami bahwa risiko adalah kombinasi probabilitas terjadi kerusakan (pada kesehatan masyarakat) dan tingkat keparahan dari kerusakan tersebut.

Namun demikian adalah sulit mencapai pemahaman bersama di antara berbagai pemangku kepentingan dalam mengaplikasi manajemen risiko, karena masing-masing pihak mungkin memiliki persepsi kerusakan potensial yang berbeda, memberikan nilai probabilitas yang berbeda dan tingkat keparahan yang berbeda bagi tiap kerusakan yang terjadi.

Terkait dengan obat, walaupun terdapat berbagai pemangku kepentingan, termasuk pasien dan praktisi kesehatan juga industri dan pemerintah,

perlindungan terhadap pasien mutlak dipertimbangkan sebagai yang terpenting dalam pengelolaan risiko terhadap mutu produk.

3. Pada pembuatan dan penggunaan obat termasuk komponennya, mengandung risiko pada tingkat yang berbeda. Risiko terhadap mutu hanyalah salah satu komponen dari keseluruhan risiko.

Penting untuk dipahami bahwa mutu produk hendaklah dipertahankan selama siklus hidup produk agar atribut penting bagi mutu produk tetap konsisten dengan atribut yang digunakan dalam uji klinis.

Suatu pendekatan Manajemen Risiko Mutu yang efektif dapat lebih menjamin mutu obat yang tinggi untuk pasien melalui usaha proaktif dalam mengidentifikasi dan mengendalikan potensi terjadinya masalah mutu selama pengembangan dan pembuatan. Selain itu, penggunaan Manajemen Risiko Mutu dapat membuat pengambilan keputusan yang lebih baik bila terjadi masalah mutu.

Manajemen Risiko Mutu yang efektif dapat memfasilitasi pengambilan keputusan yang lebih baik dengan informasi yang lebih lengkap. Hal tersebut dapat meningkatkan keyakinan Badan POM akan kemampuan perusahaan dalam menangani potensi risiko, sehingga dapat bermanfaat pada tingkat dan rentang pengawasan Badan POM.

4. Tujuan pedoman ini adalah memberikan metode pendekatan sistematis pada Manajemen Risiko Mutu dan berfungsi sebagai fondasi atau sumber dokumen yang independen dari dokumen *ICH Quality* yang lain, namun di lain pihak mendukung dokumen tersebut. Manajemen Risiko Mutu juga melengkapi *quality practices*, persyaratan, standar, dan pedoman mutu yang ada di lingkungan industri farmasi dan Badan POM. Pedoman ini secara spesifik memberikan prinsip dan beberapa perangkat Manajemen Risiko Mutu yang memungkinkan pengambilan keputusan yang efektif dan konsisten berdasarkan penilaian risiko, baik oleh Badan POM maupun industri, terkait mutu bahan aktif obat dan obat selama siklus-hidup produk.

Pedoman ini tidak dimaksudkan untuk membuat tuntutan baru di luar persyaratan yang berlaku.

5. Tidak selalu perlu dan tepat menggunakan proses manajemen risiko yang formal (menggunakan metode yang telah diketahui dan/atau prosedur internal seperti prosedur tetap). Penggunaan proses manajemen risiko informal (menggunakan metode empiris dan/atau prosedur internal) juga bisa dipertimbangkan untuk diterima.
6. Penggunaan Manajemen Risiko Mutu yang tepat dapat memberi kemudahan namun tidak meniadakan kewajiban industri untuk memenuhi persyaratan sesuai peraturan yang ditetapkan dan tidak dapat menggantikan komunikasi yang diperlukan antara industri dan Badan POM.

RUANG LINGKUP

7. Pedoman ini menyediakan prinsip dan beberapa contoh perangkat untuk mengkaji risiko mutu yang dapat diterapkan pada berbagai aspek berbeda pada mutu obat.

Aspek tersebut mencakup pengembangan, proses pembuatan, distribusi, inspeksi dan pendaftaran/ pengkajian proses yang mencakup siklus hidup bahan aktif obat, produk jadi, produk biologi dan produk bioteknologi (termasuk penggunaan bahan awal, pelarut, eksipien, bahan pengemas dan label produk jadi, produk biologi dan produk bioteknologi).

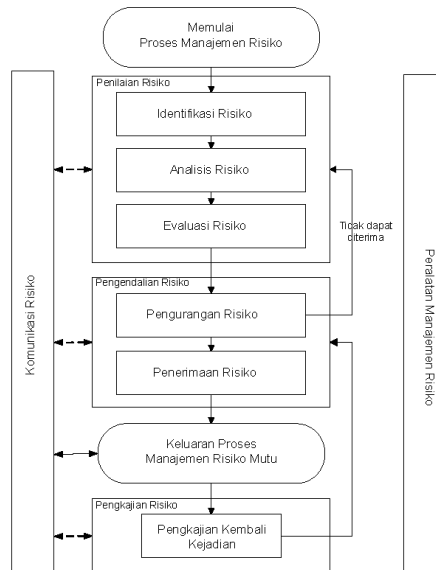
PRINSIP MANAJEMEN RISIKO MUTU

8. Dua prinsip utama dalam Manajemen Risiko Mutu adalah:
 - evaluasi risiko terhadap mutu hendaklah berdasarkan pengetahuan ilmiah dan dikaitkan dengan perlindungan pasien sebagai tujuan akhir; dan
 - tingkat usaha, formalitas, dan dokumentasi pengkajian risiko mutu hendaklah setara dengan tingkat risiko yang ditimbulkan.

PROSES UMUM MANAJEMEN RISIKO MUTU

9. Manajemen Risiko Mutu adalah proses sistematis untuk menilai, mengendalikan, mengomunikasikan, dan mengkaji risiko terhadap mutu

obat sepanjang siklus-hidup. Model untuk Manajemen Risiko Mutu diuraikan dalam diagram (Gambar 1). Model lain dapat digunakan. Penekanan pada tiap komponen diagram mungkin berbeda pada satu kasus dengan kasus lain, tetapi proses yang tangguh akan menyatukan pertimbangan semua elemen pada tingkat yang rinci setara dengan risiko yang spesifik.



Gambar 1

10. Simpul pengambilan keputusan tidak ditunjukkan dalam diagram di atas karena keputusan dapat terjadi pada tahap manapun di dalam proses. Keputusan dapat kembali ke langkah sebelumnya dan mencari informasi lebih jauh, untuk menyesuaikan pengkajian model risiko atau bahkan mengakhiri proses manajemen risiko berdasarkan informasi yang menunjang suatu keputusan. Catatan: “tidak dapat diterima” dalam diagram alur tidak hanya mengacu pada persyaratan peraturan, perundang-undangan atau regulasi, tetapi juga terhadap kebutuhan untuk meninjau kembali proses penilaian risiko.

Tanggung Jawab

11. Aktivitas Manajemen Risiko Mutu biasanya, tetapi tidak selalu, dilakukan oleh tim interdisipliner. Ketika tim dibentuk, hendaklah disertakan tenaga ahli dari bidang yang sesuai (misal unit mutu, pengembangan bisnis, teknik, registrasi, produksi, penjualan dan pemasaran, bidang legal,

statistik dan klinis) sebagai tambahan terhadap individu yang mempunyai pengetahuan tentang proses Manajemen Risiko Mutu.

12. Pengambil keputusan hendaklah:

- bertanggung jawab untuk mengoordinasi Manajemen Risiko Mutu lintas fungsi dan departemen yang berbeda dalam organisasi mereka; dan
- memastikan bahwa proses Manajemen Risiko Mutu telah ditetapkan, dijabarkan dan dikaji dan memiliki sumber daya yang layak dan cukup.

Memulai Proses Manajemen Risiko Mutu

13. Manajemen Risiko Mutu hendaklah mencakup proses sistematis yang dirancang untuk mengoordinasi, memfasilitasi dan memperbaiki pengambilan keputusan secara ilmiah terkait risiko. Langkah yang mungkin digunakan untuk memulai dan merencanakan proses Manajemen Risiko Mutu mencakup hal berikut:

- tetapkan masalah dan/atau risiko yang dipersoalkan, termasuk asumsi terkait yang mengidentifikasi potensi risiko;
- kumpulkan latar belakang informasi dan/ atau data potensi bahaya, kerusakan atau dampak pada kesehatan manusia yang relevan untuk penilaian risiko;
- tentukan pemimpin dan sumber daya yang diperlukan;
- tetapkan tenggang waktu, hasil yang akan dilaporkan dan tingkat pengambilan keputusan yang layak untuk proses manajemen risiko.

Penilaian Risiko

14. Penilaian risiko terdiri dari identifikasi bahaya, dan analisis serta evaluasi risiko terkait dengan paparan bahaya (seperti yang dijelaskan di bawah ini). Penilaian risiko mutu dimulai dengan uraian jelas penetapan masalah atau risiko yang dipersoalkan. Ketika risiko yang dimaksud telah ditetapkan dengan baik, perangkat manajemen risiko yang layak dan jenis informasi yang diperlukan untuk menjelaskan risiko yang dipersoalkan lebih mudah teridentifikasi. Sebagai bantuan untuk menetapkan risiko secara jelas pada penilaian risiko, berikut ini tiga pertanyaan dasar yang dapat dipakai:

1. Apa yang mungkin salah?

2. Seberapa besar probabilitas menjadi salah?
 3. Apa konsekuensinya (tingkat keparahan)?
15. **Identifikasi risiko** adalah informasi yang digunakan secara sistematis untuk mengidentifikasi bahaya menyangkut risiko yang dipersoalkan atau deskripsi masalah. Informasi terdiri dari riwayat data, analisis secara teoritis, opini yang ada dan pertimbangan pemangku kepentingan. Identifikasi risiko dengan mengajukan pertanyaan “Apa yang mungkin salah?”, termasuk mengidentifikasi kemungkinan konsekuensi. Hal ini merupakan dasar untuk langkah selanjutnya dalam proses Manajemen Risiko Mutu.
16. **Analisis risiko** adalah estimasi terhadap risiko terkait bahaya yang diidentifikasi. Hal tersebut merupakan proses kualitatif atau kuantitatif dari kaitan antara kemungkinan kejadian dan tingkat keparahan kerusakan. Dalam beberapa perangkat manajemen risiko, kemampuan mendeteksi kerusakan juga faktor dalam mengestimasi risiko.
17. **Evaluasi risiko** membandingkan risiko yang sudah diidentifikasi dan dianalisis terhadap kriteria risiko yang ditentukan. Evaluasi risiko mempertimbangkan kekuatan bukti dari tiga pertanyaan dasar di atas .
18. Dalam melakukan penilaian risiko yang efektif, ketangguhan data sangat penting karena hal tersebut menentukan mutu keluaran. Pengungkapan asumsi dan sumber yang layak atas ketidakpastian akan menambah kepercayaan terhadap keluaran dan/atau membantu mengidentifikasi keterbatasannya.

Ketidakpastian disebabkan oleh kombinasi dari pengetahuan yang tidak lengkap tentang proses dan variabilitas baik yang terduga maupun yang tidak terduga.

Sumber yang khas atas ketidakpastian termasuk kesenjangan dalam pengetahuan ilmu kefarmasian dan pemahanan proses, sumber kerusakan (misal: kegagalan proses, sumber variabilitas) dan probabilitas pendeteksian masalah.

19. Keluaran penilaian risiko dapat berupa perkiraan kuantitatif risiko ataupun deskripsi kualitatif tentang rentang risiko. Jika risiko diungkapkan secara kuantitatif, gunakan probabilitas numeris. Sebagai alternatif, risiko dapat diungkapkan menggunakan pendeskripsi kualitatif, seperti “tinggi”, “sedang” atau “rendah”, yang hendaklah didefinisikan serinci mungkin. Kadang-kadang sebuah skor risiko digunakan untuk menetapkan lebih lanjut pendeskripsi peringkat risiko.

Dalam penilaian risiko secara kuantitatif, estimasi risiko memberikan kemungkinan konsekuensi spesifik, dengan menetapkan sebelumnya kondisi yang akan menimbulkan risiko. Jadi, perkiraan risiko secara kuantitatif berguna untuk konsekuensi tertentu pada suatu waktu.

Cara lain, beberapa perangkat manajemen risiko menggunakan sebuah pengukuran risiko relatif untuk mengombinasikan tingkat yang berjenjang dari tingkat keparahan dan probabilitas ke dalam perkiraan risiko relatif secara keseluruhan. Tahap antara dalam proses pemberian skor terkadang dapat menggunakan estimasi risiko kuantitatif.

Pengendalian Risiko

20. *Pengendalian risiko* mencakup pengambilan keputusan untuk mengurangi dan/atau menerima risiko. Tujuan pengendalian risiko adalah untuk mengurangi risiko sampai batas yang dapat diterima. Tingkat usaha yang digunakan untuk mengendalikan risiko hendaklah sebanding dengan signifikansi risiko. Pembuat keputusan mungkin menggunakan proses yang berbeda, termasuk analisis keuntungan-biaya, untuk memahami tingkat yang optimal terhadap pengendalian risiko.

21. Pengendalian risiko terfokus pada pertanyaan di bawah ini:

- Apakah risiko tersebut melebihi tingkat yang dapat diterima?
- Apa yang dapat dilakukan untuk mengurangi atau menghilangkan risiko?
- Apa keseimbangan yang layak antara keuntungan, risiko dan sumber daya?
- Apakah muncul risiko baru sebagai hasil identifikasi risiko yang sedang dikendalikan?

22. **Pengurangan risiko** fokus pada proses mitigasi atau menghindarkan risiko mutu bila melampaui tingkat yang ditetapkan (dapat diterima) (lihat Gambar 1). Pengurangan risiko mungkin termasuk tindakan yang diambil untuk memitigasi tingkat keparahan dan probabilitas kerusakan. Proses yang memperbaiki kemampuan mendeteksi bahaya serta risiko mutu mungkin dapat juga digunakan sebagai bagian dari strategi untuk mengendalikan risiko. Implementasi tindakan pengurangan risiko dapat memunculkan risiko baru ke dalam sistem atau meningkatkan signifikansi risiko lain yang ada. Karena itu, mungkin perlu meninjau ulang penilaian risiko untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi perubahan yang mungkin terjadi setelah penerapan proses pengurangan risiko.
23. **Penerimaan risiko** adalah suatu keputusan untuk menerima risiko. Penerimaan risiko dapat menjadi sebuah keputusan formal untuk menerima sisa risiko atau hal tersebut dapat menjadi keputusan pasif di mana sisa risiko tidak ditetapkan. Bagi beberapa tipe kerusakan, bahkan penerapan Manajemen Risiko Mutu terbaik pun mungkin tidak dapat menghilangkan risiko secara keseluruhan. Dalam keadaan seperti ini, mungkin dapat disetujui bahwa strategi Manajemen Risiko Mutu yang sesuai telah diterapkan dan risiko mutu tersebut dikurangi sampai pada suatu tingkat tertentu (yang dapat diterima). Tingkat (tertentu) yang dapat diterima ini akan bergantung pada berbagai parameter dan hendaklah diputuskan berdasarkan kasus per kasus.

Komunikasi Risiko

24. **Komunikasi risiko** adalah proses berbagi informasi tentang risiko dan manajemen risiko antara pembuat keputusan dan pihak lain. Pihak terkait dapat mengomunikasikan pada tingkat mana saja dari proses manajemen mutu (lihat Gambar 1: garis putus-putus). Keluaran/hasil akhir proses Manajemen Risiko Mutu hendaklah dikomunikasikan dengan benar dan didokumentasikan (lihat Gambar 1: garis penuh). Komunikasi mungkin melibatkan pihak yang berkepentingan; misal, Badan POM dan industri, industri dan pasien, internal perusahaan, internal industri atau internal Badan POM, dll.

Cakupan informasi mungkin terkait dengan keberadaan, sifat, bentuk, probabilitas, tingkat keparahan, tingkat penerimaan, pengendalian, perlakuan, kemampuan mendeteksi atau aspek risiko lain terhadap mutu. Komunikasi tidak perlu dilakukan untuk masing-masing dan tiap

penerimaan risiko. Komunikasi antara industri dan Badan POM terkait keputusan Manajemen Risiko Mutu mungkin dilaksanakan melalui jalur yang ada seperti yang ditetapkan dalam regulasi dan pedoman.

Pengkajian Risiko

25. Manajemen risiko hendaklah menjadi bagian dari proses manajemen mutu yang berkesinambungan. hendaklah diterapkan mekanisme untuk mengkaji atau memantau kejadian.
26. Keluaran/hasil proses manajemen risiko hendaklah dikaji untuk memperhitungkan pengetahuan dan pengalaman baru. Ketika proses Manajemen Risiko Mutu telah dimulai, proses tersebut hendaklah dilanjutkan untuk digunakan dalam kejadian yang mungkin memberi dampak pada keputusan awal Manajemen Risiko Mutu, baik kejadian tersebut direncanakan (misal, hasil pengkajian produk, inspeksi, audit, pengendalian perubahan) maupun yang tidak direncanakan (misal, akar masalah dari investigasi kegagalan, penarikan obat). Frekuensi pengkajian hendaklah didasarkan pada tingkat risiko. Pengkajian risiko dapat termasuk mempertimbangkan kembali keputusan penerimaan risiko.

METODOLOGI MANAJEMEN RISIKO

27. Manajemen Risiko Mutu mendukung pendekatan secara ilmiah dan praktis dalam pengambilan keputusan. Pendekatan ini menyediakan metode terdokumentasi, transparan, serta keberulangan dalam menyelesaikan langkah proses Manajemen Risiko Mutu berdasarkan pengetahuan terkini tentang penilaian probabilitas, tingkat keparahan dan kadang-kadang kemampuan mendeteksi risiko.
28. Secara tradisional, risiko mutu telah dinilai dan dikelola melalui berbagai cara yang informal (empiris dan/atau prosedur internal) berdasarkan misal, kumpulan data observasi, tren, dan informasi lain. Pendekatan seperti ini selalu memberikan informasi berguna yang dapat mendukung isu seperti penanganan keluhan, cacat mutu, penyimpangan dan alokasi sumber daya. Pendekatan seperti ini selalu memberikan informasi berguna yang dapat mendukung isu seperti penanganan keluhan, cacat mutu, penyimpangan dan alokasi sumber daya.

29. Di samping itu, industri farmasi dan Badan POM dapat menilai dan mengelola risiko dengan menggunakan perangkat manajemen risiko dan/atau prosedur internal (misal, prosedur tetap).

Berikut ini adalah beberapa saja daftar perangkat tersebut:

- metode dasar manajemen risiko (*flowcharts, check sheets, dll*);
- *Failure Mode Effects Analysis (FMEA)*;
- *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)*;
- *Fault Tree Analysis (FTA)*;
- *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)*;
- *Hazard Operability Analysis (HAZOP)*;
- *Preliminary Hazard Analysis (PHA)*;
- penyaringan dan pemberian skala (pemeringkatan) risiko;
- perangkat statistik pendukung.

30. Perangkat tersebut mungkin sesuai untuk digunakan di area tertentu yang berhubungan dengan mutu bahan aktif obat dan obat. Metode Manajemen Risiko Mutu dan perangkat statistik pendukung dapat digunakan secara kombinasi (misal, Penilaian Risiko Probabilistik). Pemakaian gabungan memberikan fleksibilitas yang dapat memfasilitasi penerapan prinsip Manajemen Risiko Mutu.

31. Tingkat keketatan dan formalitas Manajemen Risiko Mutu hendaklah merefleksikan pengetahuan yang ada dan sepadan dengan kompleksitas dan/atau tingkat kekritisannya masalah yang dituju.

INTEGRASI MANAJEMEN RISIKO MUTU KE DALAM KEGIATAN INDUSTRI DAN BADAN POM

32. Manajemen Risiko Mutu adalah suatu proses yang menunjang pengambilan keputusan praktis dan berdasarkan kajian ilmiah bila diintegrasikan ke dalam sistem mutu.

Seperti yang telah diuraikan pada Pendahuluan, penggunaan Manajemen Risiko Mutu yang tepat tidak meniadakan keharusan industri untuk mematuhi persyaratan Badan POM. Namun, Manajemen Risiko Mutu yang

efektif dapat memfasilitasi keputusan yang lebih baik dan lebih informatif, lebih meyakinkan Badan POM bahwa industri mampu mengelola risiko potensial dan dapat memengaruhi tingkat dan jangkauan pengawasan langsung Badan POM. Sebagai tambahan, Manajemen Risiko Mutu dapat memfasilitasi penggunaan sumber daya yang lebih baik oleh semua pihak.

33. Pelatihan personel industri dan Badan POM dalam proses Manajemen Risiko Mutu menunjang pengertian yang lebih baik terhadap proses pengambilan keputusan serta membangun kepercayaan diri dalam memberikan keluaran Manajemen Risiko Mutu.

34. Manajemen Risiko Mutu hendaklah diintegrasikan ke dalam kegiatan yang dilakukan sekarang dan didokumentasikan secara tepat.

35. Contoh penggunaan untuk industri dan Badan POM:

- Manajemen Mutu

36. Beberapa contoh penggunaan untuk kegiatan dan aktifitas industri:

- pengembangan;
- fasilitas, peralatan dan sarana penunjang;
- pengelolaan material;
- produksi;
- pengujian di laboratorium dan uji stabilitas;
- pengemasan dan pelabelan.

37. Contoh penggunaan untuk fungsi pengawasan Badan POM:

- Aktifitas inspeksi dan penilaian.

Glosarium

Analisis risiko

estimasi terhadap risiko dikaitkan dengan bahaya yang telah diidentifikasi.

Bahaya

sumber potensial dari kerusakan.

Evaluasi risiko

perbandingan risiko yang telah diestimasi untuk memberikan kriteria risiko menggunakan skala kuantitatif atau kualitatif untuk menetapkan signifikansi risiko.

Identifikasi risiko

penggunaan informasi secara sistematis untuk mengidentifikasi potensi sumber kerusakan (bahaya) dengan mengacu pada risiko yang dipertanyakan atau deskripsi permasalahan.

Kemampuan mendeteksi

kemampuan untuk mendapatkan atau menentukan keberadaan maupun fakta dari bahaya.

Kerusakan

kerusakan terhadap kesehatan, termasuk kerusakan yang dapat terjadi dari hilangnya mutu produk atau ketersediaan produk.

Komunikasi risiko

berbagi informasi mengenai risiko dan manajemen risiko antara pembuat kebijakan dan pemangku kepentingan lainnya.

Manajemen risiko

aplikasi sistematis dari kebijakan, prosedur dan penerapan manajemen mutu dalam kegiatan penilaian, pengendalian, komunikasi dan pengkajian risiko.

Manajemen risiko mutu

suatu proses sistematis untuk penilaian, pengendalian, komunikasi dan pengkajian risiko terhadap mutu produk obat meliputi siklus-hidup produk.

Penerimaan risiko

keputusan untuk menerima risiko.

Penilaian risiko

suatu proses sistematis dalam penyusunan informasi untuk mendukung keputusan risiko yang dibuat dalam proses manajemen risiko. Hal tersebut terdiri dari identifikasi bahaya, analisis dan evaluasi risiko yang dikaitkan dengan paparan terhadap bahaya tersebut.

Pengambil keputusan

seseorang dengan kompetensi dan otoritas yang mampu membuat keputusan manajemen risiko mutu yang sesuai dan tepat waktu.

Pengendalian risiko

tindakan yang mengimplementasikan keputusan manajemen risiko.

Pengkajian risiko

kajian atau pemantauan terhadap keluaran/ hasil proses manajemen risiko dengan mempertimbangkan (bila sesuai) pengetahuan dan pengalaman baru terkait risiko.

Pengurangan risiko

tindakan yang diambil untuk mengurangi probabilitas terjadinya kerusakan dan tingkat keparahan dari kerusakan tersebut.

Pemangku Kepentingan

pihak, kelompok atau organisasi tertentu yang dapat memengaruhi, dipengaruhi, atau menilai bahwa dirinya sendiri dapat terpengaruh oleh risiko. Pembuat kebijakan dapat pula sebagai pemangku kepentingan. Dalam pedoman ini, pemangku kepentingan primer adalah pasien, tenaga pelayanan kesehatan, pemerintah dan industri.

Risiko

kombinasi dari probabilitas dan terjadinya kerusakan, serta keparahan dari kerusakan tersebut.

Tingkat Keparahan

suatu pengukuran dari konsekuensi suatu bahaya.

GLOSARIUM

Atribut Mutu Kritis

Sifat dan karakteristik fisika, kimia, biologi maupun mikrobiologi yang hendaklah dalam batas, rentang atau distribusi yang disetujui untuk menjamin mutu produk yang diinginkan.

Audit Mutu

Suatu inspeksi dan penilaian independen terhadap seluruh atau sebagian dari sistem mutu dengan tujuan tertentu untuk meningkatkan sistem mutu tersebut.

Bahan

Istilah umum yang dipakai untuk menunjukkan bahan awal (bahan aktif obat dan eksipien), reagensia, pelarut, bahan pembantu proses, produk antara, bahan pengemas dan bahan penandaan (label).

Bahan Simulasi

Material yang mendekati perkiraan fisik dan kimia, misal viskositas, ukuran partikel, pH, dll dari produk yang sedang divalidasi.

Bahan Aktif Obat (BAO)

Tiap bahan atau campuran bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan obat akan menjadi zat aktif obat tersebut.

Bahan tersebut bertujuan untuk menghasilkan khasiat farmakologi atau memberikan efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit, atau untuk memengaruhi struktur dan fungsi tubuh.

Bahan/Produk yang Dipulihkan

Sebagian atau seluruh bahan/produk dari betas sebelumnya yang memenuhi persyaratan mutu yang ditambahkan ke dalam betas lain pada tahap produksi tertentu.

Bahan Awal

Semua bahan, baik yang berkhasiat atau tidak berkhasiat, yang berubah atau tidak berubah, yang digunakan dalam pengolahan obat walaupun tidak semua bahan tersebut akan tertinggal di dalam produk ruahan.

Bahan Pengemas

Tiap bahan, termasuk bahan cetak, yang digunakan dalam proses pengemasan obat, tetapi tidak termasuk kemasan luar yang digunakan untuk transportasi atau keperluan pengiriman ke luar pabrik. Bahan pengemas disebut primer atau sekunder tergantung tujuan penggunaan apakah bersentuhan langsung dengan produk atau tidak.

Bahaya

Sumber yang berpotensi menimbulkan kerusakan (pada kesehatan).

Baku Kerja

Bahan aktif obat dengan kualitas dan kemurnian yang telah ditetapkan dan dibuktikan dengan cara membandingkan terhadap Baku Pembanding Primer atau Sekunder, digunakan sebagai bahan pembanding untuk pengujian rutin di laboratorium misalnya untuk analisis betas produksi bahan obat.

Baku Pembanding

Suatu bahan seragam yang otentik untuk digunakan dalam pengujian kimia dan fisika tertentu, di mana dibandingkan dengan sifat suatu produk yang diuji, dan memiliki tingkat kemurnian yang sesuai dengan tujuan penggunaannya.

Baku Pembanding dikelompokkan menjadi Baku Pembanding Primer dan Baku Pembanding Sekunder atau Baku Kerja.

Baku Pembanding Primer

Bahan yang diterima secara luas memiliki mutu yang tepat dalam suatu konteks yang ditentukan, di mana nilainya dapat diterima tanpa harus membandingkan lagi dengan zat kimia lain apabila digunakan sebagai baku penetapan kadar.

Baku Pembanding Sekunder

Suatu bahan yang karakteristiknya ditetapkan berdasarkan perbandingan dan/atau dikalibrasi terhadap baku pembanding primer. Tingkat karakterisasi dan pengujian baku pembanding sekunder mungkin lebih kecil dari baku pembanding primer. Definisi ini berlaku juga untuk beberapa bahan yang dikategorikan sebagai baku kerja.

Bangunan-Fasilitas

Bangunan dan fasilitas yang dibutuhkan untuk meningkatkan kinerja pembuatan obat.

Bets

Sejumlah obat yang mempunyai sifat dan mutu yang seragam yang dihasilkan dalam satu siklus pembuatan atas suatu perintah pembuatan tertentu. Esensi suatu bets adalah homogenitasnya.

CPOB

Cara Pembuatan Obat yang Baik: seluruh aspek dalam praktek yang ditetapkan yang secara kolektif menghasilkan produk akhir atau layanan yang secara konsisten memenuhi spesifikasi yang sesuai serta mengikuti peraturan nasional dan internasional.

Diluluskan atau Disetujui

Status bahan atau produk yang diizinkan untuk digunakan pada pengolahan, pengemasan atau distribusi.

Ditolak

Status bahan atau produk yang tidak diizinkan untuk digunakan dalam pengolahan, pengemasan atau distribusi.

Dokumentasi

Seluruh prosedur, instruksi dan catatan tertulis yang berkaitan dengan pembuatan obat.

Eksipien

Suatu bahan, bukan berupa zat aktif, yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran obat (*drug delivery system*) untuk:

- membantu dalam memroses sistem pengantaran obat selama pembuatan obat tersebut;
- melindungi, mendukung atau meningkatkan stabilitas obat, ketersediaan hayati (*bioavailability*), atau akseptabilitas pasien;
- membantu identifikasi produk; atau
- meningkatkan atribut lain yang berkaitan dengan keamanan dan efektifitas obat selama penyimpanan atau penggunaan.

Hasil Nyata

Jumlah sebenarnya yang dihasilkan pada tiap tahap produksi obat dari sejumlah tertentu bahan awal yang digunakan.

Hasil Standar

Jumlah yang telah ditetapkan oleh produsen yang hendaknya dicapai pada tiap tahap produksi suatu produk obat tertentu.

Hasil Teoritis

Jumlah yang seharusnya dihasilkan pada tiap tahap produksi obat tertentu, dihitung berdasarkan jumlah komponen yang digunakan, apabila tidak terjadi kehilangan atau kekeliruan selama produksi.

Higiene Perorangan

Kewajiban tiap personil mengamati peraturan mengenai kesehatan kerja, pemeliharaan dan perlindungan kesehatan personel, demikian pula pengawasan higiene terhadap proses pembuatan obat yang harus diterapkan oleh personil.

Inspeksi Diri

Audit yang dilakukan oleh orang dalam organisasi sendiri untuk memastikan pemenuhan terhadap CPOB dan peraturan pemerintah.

Izin Edar Obat

Dokumen legal yang diterbitkan oleh Badan POM yang menetapkan komposisi dan formulasi rinci dari suatu produk serta spesifikasi farmakope atau spesifikasi lain yang diakui dari bahan-bahan yang digunakan dalam produk akhir, termasuk rincian pengemasan dan penandaan serta masa simpan dari produk tersebut.

Kalibrasi

Serangkaian tindakan pada kondisi tertentu untuk menentukan tingkat kesamaan nilai yang diperoleh dari sebuah alat atau sistem ukur, atau nilai yang direpresentasikan dari pengukuran bahan dan membandingkannya dengan nilai yang telah diketahui dari suatu acuan standar pada kondisi tertentu.

Kampanye

Rangkaian kegiatan secara berurutan yang bertujuan untuk mencapai suatu target; misal pembuatan beberapa bets dari suatu produk yang sama secara berurutan.

Karantina

Status bahan atau produk yang dipisahkan secara fisik atau dengan sistem tertentu yang efektif, sementara menunggu keputusan apakah diluluskan atau ditolak.

Keadaan Terkendali

Suatu keadaan dimana satu set pengendalian secara konsisten memberi pemastian kinerja proses dan mutu produk.

Kemasan Luar

Kemasan yang di dalamnya dimasukkan wadah yang langsung berisi obat (wadah primer).

Kondisi Terburuk

Suatu kondisi atau kesatuan kondisi yang meliputi batas atas dan bawah dari proses dan kondisi kerja, yang tertuang dalam prosedur tetap yang memberikan kemungkinan kegagalan pada produk atau proses apabila dibandingkan dengan kondisi ideal. Namun kondisi ini tidak harus mengakibatkan kegagalan produk atau proses.

Kontaminasi silang

Pencemaran suatu bahan atau produk dengan bahan atau produk lain.

Kualifikasi Desain (KD)

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa desain yang diusulkan dari fasilitas, sistem dan peralatan sesuai untuk tujuan yang diinginkan.

Kualifikasi Instalasi (KI)

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan, bahwa fasilitas, sistem atau peralatan yang diinstalasi atau dimodifikasi memenuhi desain yang telah disetujui dan sesuai rekomendasi industri pembuat.

Kualifikasi Kinerja (KK)

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa fasilitas, sistem dan peralatan, dapat berfungsi secara efektif dan berulang, berdasarkan metode proses dan spesifikasi produk.

Kualifikasi Operasional (KO)

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa seluruh fasilitas, sistem dan peralatan yang telah diinstalasi atau dimodifikasi berfungsi sesuai rancangan pada rentang operasional yang diantisipasi.

Lot

Bagian tertentu dari suatu batch yang memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan. Apabila suatu produk diproduksi dengan proses terus-menerus, lot berarti suatu bagian tertentu yang dihasilkan dalam suatu satuan waktu atau satuan jumlah sedemikian rupa sehingga menjamin bagian ini memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan.

Manajemen Mutu

Semua aktivitas dari keseluruhan fungsi manajemen yang menentukan kebijakan mutu, sasaran, dan tanggung jawab serta penerapannya melalui antara lain perencanaan mutu, pengendalian mutu, pemastian mutu, dan peningkatan mutu di dalam sistem mutu.

Manajemen Pengetahuan

Pendekatan sistematis untuk mendapatkan, menganalisis, menyimpan dan menyebarkan informasi.

Manajemen Puncak

Posisi tertinggi dalam suatu perusahaan (misal *chairman/chairwoman, chief executive officer, managing director, president, executive directors, executive vice-presidents*, dll.) dan bertanggung jawab pada seluruh perusahaan.

Manajemen Risiko Mutu

Proses sistematis untuk menilai, mengendalikan, mengkomunikasikan, dan mengkaji risiko terhadap mutu obat sepanjang siklus-hidup produk.

Nomor Bets/Nomor Lot

Penandaan yang terdiri dari angka atau huruf atau gabungan keduanya, yang merupakan tanda pengenal suatu bets, yang memungkinkan penelusuran kembali riwayat lengkap pembuatan bets tersebut, termasuk seluruh tahap produksi, pengawasan dan distribusi.

Parameter Proses Kritis

Parameter proses yang variabilitasnya memiliki dampak terhadap atribut mutu kritis, sehingga perlu dipantau atau dikendalikan untuk menjamin bahwa proses menghasilkan mutu yang dikehendaki.

Pelulusan Produk

Proses yang memungkinkan suatu produk dikeluarkan dari status karantina dengan menggunakan sistem dan prosedur untuk menjamin produk jadi tersebut memenuhi spesifikasi pelulusannya.

Pemasok

Seseorang yang menyediakan obat dan bahan atas permintaan. Para pemasok mungkin adalah agen, perantara, distributor, industri atau pedagang. Apabila diharuskan, para pemasok harus mempunyai izin dari instansi yang berwenang.

Pemasok yang Disetujui

Pemasok bahan awal yang diketahui pembuatnya, diakui dan dapat dipercaya berdasarkan pengalaman dari pemasok yang seluruhnya memenuhi spesifikasi, dikemas dengan benar serta utuh pada saat penerimaan dan bila mungkin juga didasarkan pada proses penilaian pemasok.

Pembuatan

Seluruh rangkaian kegiatan dalam menghasilkan suatu obat, meliputi produksi dan pengawasan mutu, mulai dari pengadaan bahan awal dan bahan pengemas, proses pengolahan, pengemasan sampai obat jadi untuk didistribusi.

Penarikan Produk

Suatu proses penarikan kembali dari satu atau beberapa bets atau seluruh bets produk tertentu dari peredaran.

Pencemaran

Kemasukan cemaran kimiawi atau mikrobiologis, atau benda asing yang tidak diinginkan kepada atau ke dalam bahan awal atau produk antara atau produk jadi selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

Pendekatan *bracketing*

Pendekatan validasi berbasis ilmiah dan risiko, misal hanya mencakup bets yang ekstrem dari faktor desain tertentu yang telah sebelumnya ditetapkan dan dipertimbangkan, antara lain kekuatan, ukuran bets dan/atau ukuran kemasan yang diuji selama validasi proses. Desain mengasumsikan bahwa validasi tahap antara tertentu telah diwakili oleh validasi aspek yang ekstrem. Apabila rentang kekuatan akan divalidasi, *bracketing* dapat diaplikasikan bila kekuatan tersebut identik atau sangat terkait dalam komposisi, misal rentang tablet yang dibuat dengan bobot kompresi yang berbeda terhadap granulasi awal yang serupa, atau rentang kapsul yang dibuat dengan mengisikan bobot

isi yang berbeda dari komposisi dasar yang sama terhadap ukuran cangkang kapsul yang berbeda. Bracketing dapat diaplikasikan pada ukuran wadah yang berbeda atau pengisian yang berbeda dalam sistem penutupan wadah yang sama.

Pendekatan Tradisional

Pendekatan pengembangan produk dengan rentang operasional dan titik yang ditetapkan untuk parameter proses yang sudah dirancang untuk memastikan keberulangan .

Pengawasan Selama-Proses

Pemeriksaan yang dilaksanakan selama proses produksi untuk memonitor dan bila perlu melakukan penyesuaian parameter proses untuk memastikan produk memenuhi persyaratan spesifikasi. Pemeriksaan lingkungan dan peralatan dapat dianggap sebagai bagian dari pengawasan selama-proses.

Pengemasan

Semua tindakan, termasuk pengisian dan pelabelan, yang dilakukan pada produk ruahan untuk menghasilkan obat jadi.

Catatan: Lazimnya proses pengisian steril tidak dianggap sebagai bagian dari pengemasan. Dalam hal ini produk ruahan steril adalah produk yang sudah terisi dalam kemasan primer sebelum dilanjutkan ke proses pengemasan akhir.

Pengendalian Perubahan

Sistem formal yang digunakan untuk mengkaji suatu usul perubahan atau perubahan yang terjadi yang mungkin memengaruhi status validasi suatu fasilitas, sistem, peralatan atau proses. Tujuannya adalah untuk menetapkan tindakan yang akan memastikan dan mendokumentasikan bahwa sistem tetap terjaga dalam keadaan tervalidasi.

Pengolahan

Bagian dari siklus produksi mulai dari penimbangan bahan awal sampai menghasilkan produk ruahan.

Pengolahan Ulang

Pengerjaan ulang seluruh atau sebagian bets produk yang tidak memenuhi kualitas pada suatu langkah tertentu dari proses produksi agar mutunya dapat diterima sesudah melalui satu atau lebih proses tambahan.

Penyangga Udara

Ruang tertutup berpintu dua atau lebih yang dihubungkan ke dua atau lebih ruang lain yang berbeda kelas kebersihan dan dimaksudkan untuk mengendalikan aliran udara saat pintu dari ruang lain terbuka. Suatu ruang penyangga udara dapat digunakan sebagai tempat lewat personil atau bahan yang akan digunakan produksi, dalam hal terakhir ini, ruang penyangga udara disebut juga “kotak penyangga”. Ruang penyangga udara dapat juga berfungsi sebagai “ruang antara” menuju ruang bersih tempat penanganan barang steril.

Penyimpanan

Penyimpanan obat dan bahan sampai pada saat digunakan.

Perolehan Kembali

Penambahan seluruh atau sebagian produk dari satu bets sebelumnya yang memenuhi kualitas yang ditetapkan ke bets berikut pada suatu langkah tertentu dari proses produksi.

Personel Penanggung jawab

Seseorang yang mempunyai kualifikasi dan pengalaman yang relevan dengan ruang lingkup aktivitas yang dilaksanakannya.

Produk Antara

Tiap bahan atau campuran bahan yang masih memerlukan satu atau lebih tahap pengolahan lanjutan untuk menjadi produk ruahan.

Produk Jadi

Produk (Obat) yang telah melalui seluruh tahap proses pembuatan.

Produk Kembali

Obat jadi yang telah beredar, yang kemudian dikembalikan ke industri farmasi karena keluhan mengenai kerusakan, kedaluwarsa, atau alasan lain misalnya kondisi wadah atau kemasan yang dapat menimbulkan keraguan akan identitas, mutu, jumlah dan keamanan obat yang bersangkutan.

Produk Ruahan

Bahan yang telah selesai diolah dan masih memerlukan kegiatan pengemasan untuk menjadi obat jadi.

Produksi

Seluruh kegiatan dalam pembuatan obat, mulai dari penerimaan bahan, dilanjutkan dengan pengolahan, pengemasan dan pengemasan ulang, penandaan dan penandaan ulang sampai menghasilkan produk jadi.

Prosedur

Uraian kegiatan yang harus dilakukan serta peringatan yang harus diperhatikan, baik yang langsung maupun tidak langsung berkaitan dengan pembuatan obat.

Realisasi Produk

Pencapaian produk dengan atribut mutu yang memenuhi kebutuhan pasien, tenaga pelayanan kesehatan dan otoritas pemerintah serta persyaratan internal pelanggan.

Rekonsiliasi

Perbandingan jumlah teoritis dan aktual dari produk yang dihasilkan atau bahan yang dipakai, termasuk normal variasi yang diperbolehkan.

Risiko

Kombinasi kemungkinan terjadinya kejadian yang membahayakan serta tingkat keparahan bahaya tersebut.

Ruang Bersih

Ruang atau area di bawah pengawasan dan pengendalian lingkungan terhadap cemaran partikulat dan mikroba pada tingkat yang telah ditetapkan. Konstruksi dan penggunaan area ini dibuat sedemikian rupa untuk mengurangi masuknya, tumbuhnya dan tertahannya cemaran dalam ruang atau area.

Sanitasi

Pengendalian higienis terhadap proses produksi, termasuk bangunan, peralatan dan penanganan bahan.

Sarana Pendukung

Area pendukung dalam pabrik di luar area produksi, laboratorium pengawasan mutu, penyimpanan dan kantor administrasi, misalnya kantin, fasilitas penyimpanan pakaian, ruang ganti pakaian, bengkel, ruang pemeliharaan hewan dan pencucian pakaian.

Siklus Hidup Produk

Seluruh tahap dalam usia produk mulai dari pengembangan awal sampai produk tersebut tidak dipasarkan lagi.

Sistem

Suatu kelompok peralatan dengan suatu maksud / tujuan yang sama.

Sistem Mutu

Gabungan semua aspek dalam suatu sistem yang melaksanakan kebijakan mutu serta memastikan sasaran mutu terpenuhi.

Sistem Tertutup

Sistem dimana bahan obat atau produk tidak terpapar lingkungan secara langsung selama pembuatan.

Spesifikasi Bahan

Deskripsi suatu bahan awal, produk antara, produk ruahan atau obat jadi mengenai sifat kimiawi, fisis dan biologis jika ada. Spesifikasi tersebut menyatakan standar dan toleransi yang diperbolehkan yang biasanya dinyatakan secara deskriptif dan numeris.

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna

Satu set kebutuhan dari pemilik, pemakai dan tehnik yang penting dan cukup untuk membuat suatu desain sistem atau peralatan yang layak untuk memenuhi tujuan dari system atau peralatan.

Sponsor

Perorangan, perusahaan, institusi atau organisasi yang mempunyai tanggung jawab dalam melaksanakan, mengelola dan/atau membiayai suatu uji klinik.

Status

Penggolongan bahan atau produk dalam hubungan dengan diterima (atau tidak diterima) untuk penggunaan, pengolahan lanjut atau distribusi. Terminologi yang digunakan dapat berupa " Karantina", "Diluluskan", "Ditahan", atau " Ditolak".

Steril

Bebas dari mikroorganisme viabel.

Sterilitas

Konsep ketiadaan mutlak dari mikroorganisme hidup.

Sterilisasi

Inaktivasi atau pengurangan mikroba hidup sampai batas yang dapat diterima, yang dilakukan dengan cara yang sesuai.

Strategi pengendalian

Serangkaian pengendalian yang terencana, berdasarkan pemahaman terhadap proses dan produk terkini guna memastikan performa proses dan mutu produk. Pengendalian dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait bahan obat dan material produk obat serta komponen, kondisi operasional fasilitas dan peralatan, pengawasan selama-proses, spesifikasi produk jadi dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian.

Studi Stabilitas

Serangkaian uji yang didesain untuk mendapatkan jaminan stabilitas suatu produk, yaitu pemeliharaan spesifikasi suatu produk yang dikemas dalam bahan pengemas yang telah ditentukan dan disimpan dalam kondisi penyimpanan yang telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

Tanggal Kedaluwarsa

Tanggal yang diberikan pada tiap wadah produk (umumnya pada label) yang menyatakan sampai tanggal tersebut produk diharapkan masih tetap memenuhi spesifikasinya, bila disimpan dengan benar. Ditetapkan untuk tiap betas dengan cara menambahkan masa simpan pada tanggal pembuatan.

Tanggal Uji Ulang

Tanggal pada saat suatu bahan harus diuji ulang untuk memastikan bahwa bahan tersebut masih dapat digunakan.

Tren

Istilah statistika yang merujuk kepada petunjuk atau nilai perubahan variabel.

Validasi

Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai dengan prinsip Cara Pembuatan Obat yang Baik, bahwa prosedur, proses, material kegiatan atau sistem, pengawasan akan senantiasa mencapai hasil yang diharapkan.

Validasi Konkuren

Validasi yang dilakukan pada kondisi di luar kebiasaan, dijustifikasi berdasar manfaat besar bagi pasien, dimana pelaksanaan protocol validasi dilakukan bersamaan dengan betas validasi yang akan dipasarkan.

Validasi Pembersihan

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan untuk menghilangkan produk sebelumnya atau bahan pembersih yang dipakai pada peralatan sampai batas residu maksimum yang secara sains dianggap aman.

Validasi Proses

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses yang dilaksanakan dalam batas parameter yang ditetapkan dapat secara efektif dan berulang menghasilkan produk jadi yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang ditetapkan sebelumnya.

Validasi Prospektif

Validasi yang dilakukan sebelum pelaksanaan produksi rutin dari produk yang akan dipasarkan.

Verifikasi Pembersihan

Pengumpulan bukti melalui analisis kimia setelah tiap batch/kampanye untuk menunjukkan bahwa residu dari produk sebelumnya atau bahan pembersih telah direduksi hingga di bawah level maksimum produk sebelumnya yang diperbolehkan dan ditetapkan secara ilmiah.

Verifikasi Proses Berkesinambungan

Pendekatan alternatif terhadap validasi proses dengan pemantauan dan penilaian performa proses produksi secara berkelanjutan.

Verifikasi proses pasca pemasaran selama siklus hidup Produk

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses selalu dalam keadaan terkendali selama Produksi skala komersial.

Design Space

Kombinasi dan interaksi multi dimensi dari masukan yang bervariasi, misal atribut mutu bahan dan parameter proses, yang telah dibuktikan memberikan pemastian mutu produk. Bekerja dalam rentang design space tidak dianggap sebagai perubahan. Keluar dari rentang tersebut dianggap sebagai perubahan dan biasanya perlu persetujuan regulator untuk perubahan setelah persetujuan. Design space diajukan oleh perusahaan dan memerlukan pengkajian dan persetujuan regulator.

Dispensing

Kegiatan menimbang, menghitung dan menyerahkan bahan untuk digunakan dalam produksi.

State of Control

Suatu kondisi yang meliputi serangkaian pengendalian yang secara konsisten dapat menjamin performa proses dan mutu produk yang berkesinambungan.

Quality by Design

Suatu pendekatan sistematis (dalam pengembangan produk) yang dimulai dengan mendefinisikan target dan penekanan pada pemahaman proses dan pengendalian proses, berdasar justifikasi ilmiah dan manajemen risiko mutu..

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA,

PENNY K. LUKITO