



# BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA

No.985, 2018

BPOM. Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik. Perubahan.

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

REPUBLIK INDONESIA

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

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa beberapa ketentuan mengenai penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik 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, perlu disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang pembuatan obat dan bahan obat terkini;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan 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;

- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3671);
2. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);
5. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
6. 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);
7. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.04.1.33.12.11.09937 Tahun 2011 tentang Tata Cara Sertifikasi Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 397);
8. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1692);

9. 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);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN 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.

Pasal I

Ketentuan Lampiran 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 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 122) diubah sehingga berbunyi sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal II

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 12 Juli 2018

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta  
pada tanggal 27 Juli 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 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

**PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK**

**PENDAHULUAN**

Pedoman ini merupakan perubahan terhadap Aneks 2 dari Pedoman CPOB No. Ped-04/CPOB/2012 tahun 2012 yang mengacu pada Pedoman PIC/S *Good Manufacturing Practices for Medicinal Products* PIC/S PE 009-13 (January 2017) Annex 2 dan WHO TRS 999 Tahun 2016 Annex 2 *Good Manufacturing Practices for Biological Products*.

**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 personil yang terlibat.
3. Pemastian mutu suatu obat tidak hanya mengandalkan pada pelaksanaan pengujian tertentu saja; namun obat hendaklah dibuat dalam kondisi yang dikendalikan dan dipantau secara cermat.
4. CPOB ini merupakan pedoman yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai persyaratan dan tujuan penggunaannya; bila perlu dapat dilakukan penyesuaian pedoman dengan syarat bahwa standar mutu obat yang telah ditentukan tetap dicapai.
5. 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.

6. Pedoman ini juga dimaksudkan untuk digunakan oleh industri farmasi sebagai dasar pengembangan aturan internal sesuai kebutuhan.
7. Selain aspek umum yang tercakup dalam Pedoman ini, dipadukan juga serangkaian pedoman suplemen untuk aspek tertentu yang hanya berlaku untuk industri farmasi yang aktivitasnya berkaitan.
8. Pedoman ini berlaku terhadap pembuatan obat dan produk sejenis yang digunakan manusia.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

## **BAB 1 MANAJEMEN MUTU**

### **PRINSIP**

Industri farmasi harus membuat obat sedemikian rupa agar sesuai dengan tujuan penggunaannya, memenuhi persyaratan yang tercantum dalam dokumen izin edar (registrasi) dan tidak menimbulkan risiko yang membahayakan penggunaannya karena tidak aman, mutu rendah atau tidak efektif. Manajemen bertanggung jawab untuk pencapaian tujuan ini melalui suatu “Kebijakan Mutu”, yang memerlukan partisipasi dan komitmen jajaran di semua departemen di dalam perusahaan, para pemasok dan para distributor. Untuk mencapai tujuan mutu secara konsisten dan dapat diandalkan, diperlukan sistem Pemastian Mutu yang didesain secara menyeluruh dan diterapkan secara benar serta menginkorporasi Cara Pembuatan Obat yang Baik termasuk Pengawasan Mutu dan Manajemen Risiko Mutu. Hal ini hendaklah didokumentasikan dan dimonitor efektivitasnya.

Unsur dasar manajemen mutu adalah:

- a) suatu infrastruktur atau sistem mutu 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 Pemastian Mutu hendaklah didukung dengan ketersediaan personil yang kompeten, bangunan dan sarana serta peralatan yang cukup dan memadai. Tambahan tanggung jawab legal hendaklah diberikan kepada kepala Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).

- 1.1 Konsep dasar Pemastian Mutu, Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), Pengawasan Mutu dan Manajemen Risiko Mutu adalah aspek manajemen mutu yang saling terkait. Konsep tersebut diuraikan di sini untuk menekankan hubungan dan betapa penting konsep tersebut dalam produksi dan pengawasan produk.

### **PEMASTIAN MUTU**

- 1.2 Pemastian Mutu adalah suatu konsep luas yang mencakup semua hal baik secara tersendiri maupun secara kolektif, yang akan memengaruhi mutu dari obat yang dihasilkan. Pemastian Mutu adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa obat dihasilkan dengan mutu yang sesuai dengan tujuan pemakaiannya. Karena itu Pemastian Mutu mencakup CPOB ditambah dengan faktor lain di luar Pedoman ini, seperti desain dan pengembangan produk.

Sistem Pemastian Mutu yang benar dan tepat bagi pembuatan obat hendaklah memastikan bahwa:

- a) desain dan pengembangan obat dilakukan dengan cara yang memerhatikan persyaratan CPOB;
- b) semua langkah produksi dan pengawasan diuraikan secara jelas dan CPOB diterapkan;
- c) tanggung jawab manajerial diuraikan dengan jelas dalam uraian jabatan;

- d) pengaturan disiapkan untuk pembuatan, pemasokan dan penggunaan bahan awal dan pengemas yang benar;
- e) semua pengawasan terhadap produk antara dan pengawasan selama-proses lain serta dilakukan validasi;
- f) pengkajian terhadap semua dokumen terkait dengan proses, pengemasan dan pengujian tiap bets, dilakukan sebelum memberikan pengesahan pelulusan untuk distribusi produk jadi. Penilaian hendaklah meliputi semua faktor yang relevan termasuk kondisi produksi, hasil pengujian selama-proses, pengkajian dokumen pembuatan (termasuk pengemasan), pengkajian penyimpangan dari prosedur yang telah ditetapkan, pemenuhan persyaratan dari Spesifikasi Produk Jadi dan pemeriksaan produk dalam kemasan akhir;
- g) obat tidak dijual atau didistribusikan sebelum kepala Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) menyatakan bahwa tiap bets produksi dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam izin edar dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan mutu dan pelulusan produk;
- h) tersedia pengaturan yang memadai untuk memastikan bahwa, sedapat mungkin, produk disimpan, didistribusikan dan selanjutnya ditangani sedemikian rupa agar mutu tetap dijaga selama masa simpan obat;
- i) tersedia prosedur inspeksi diri dan/atau audit mutu yang secara berkala mengevaluasi efektivitas dan penerapan sistem Pemastian Mutu;
- j) pemasok bahan awal dan bahan pengemas dievaluasi dan disetujui untuk memenuhi spesifikasi mutu yang telah ditentukan oleh perusahaan;
- k) penyimpangan dilaporkan, diselidiki dan dicatat;
- l) tersedia sistem persetujuan terhadap perubahan yang berdampak pada mutu produk;
- m) prosedur pengolahan ulang produk dievaluasi dan disetujui; dan
- n) evaluasi berkala mutu obat dilakukan untuk verifikasi konsistensi proses dan memastikan perbaikan proses yang berkesinambungan.

### **CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK (CPOB)**

1.3 CPOB adalah bagian dari Pemastian Mutu yang memastikan bahwa obat dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaan dan dipersyaratkan dalam izin edar dan spesifikasi produk.

CPOB mencakup Produksi dan Pengawasan Mutu. Persyaratan dasar dari CPOB adalah:

- a) semua proses pembuatan obat dijabarkan dengan jelas, dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti mampu secara konsisten menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang telah ditetapkan;
- b) tahap proses yang kritis dalam pembuatan, pengawasan proses dan sarana penunjang serta perubahannya yang signifikan divalidasi;
- c) tersedia semua sarana yang diperlukan dalam CPOB termasuk:
  - personil yang terqualifikasi dan terlatih;
  - bangunan dan sarana dengan luas yang memadai;
  - peralatan dan sarana penunjang yang sesuai;
  - bahan, wadah dan label yang benar;



- prosedur dan instruksi yang disetujui; dan
- tempat penyimpanan dan transportasi yang memadai.
- d) prosedur dan instruksi ditulis dalam bentuk instruksi dengan bahasa yang jelas, tidak bermakna ganda, dapat diterapkan secara spesifik pada sarana yang tersedia;
- e) operator memperoleh pelatihan untuk menjalankan prosedur secara benar;
- f) pencatatan dilakukan secara manual atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur dan instruksi yang ditetapkan benar-benar dilaksanakan dan jumlah serta mutu produk yang dihasilkan sesuai dengan yang diharapkan. Tiap penyimpangan dicatat secara lengkap dan diinvestigasi;
- g) catatan pembuatan termasuk distribusi yang memungkinkan penelusuran riwayat bets secara lengkap, disimpan secara komprehensif dan dalam bentuk yang mudah diakses;
- h) penyimpanan dan distribusi obat yang dapat memperkecil risiko terhadap mutu obat;
- i) tersedia sistem penarikan kembali bets obat manapun dari peredaran; dan
- j) keluhan terhadap produk yang beredar dikaji, penyebab cacat mutu diinvestigasi serta dilakukan tindakan perbaikan yang tepat dan pencegahan pengulangan kembali keluhan.

#### **PENGAWASAN MUTU**

1.4 Pengawasan Mutu adalah bagian dari CPOB yang berhubungan dengan pengambilan sampel, spesifikasi dan pengujian, serta dengan organisasi, dokumentasi dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa pengujian yang diperlukan dan relevan telah dilakukan dan bahwa bahan yang belum diluluskan tidak digunakan serta produk yang belum diluluskan tidak dijual atau dipasok sebelum mutunya dinilai dan dinyatakan memenuhi syarat.

Setiap industri farmasi hendaklah mempunyai fungsi Pengawasan Mutu. Fungsi ini hendaklah independen dari bagian lain. Sumber daya yang memadai hendaklah tersedia untuk memastikan bahwa semua fungsi Pengawasan Mutu dapat dilaksanakan secara efektif dan dapat diandalkan.

Persyaratan dasar dari Pengawasan Mutu adalah bahwa:

- a) sarana dan prasarana yang memadai, personil yang terlatih dan prosedur yang disetujui tersedia untuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, dan bila perlu untuk pemantauan lingkungan sesuai dengan tujuan CPOB;
- b) pengambilan sampel bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi dilakukan oleh personil dengan metode yang disetujui oleh Pengawasan Mutu;
- c) metode pengujian disiapkan dan divalidasi;
- d) pencatatan dilakukan secara manual atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur pengambilan sampel, inspeksi dan pengujian benar-benar telah dilaksanakan. Tiap penyimpangan dicatat secara lengkap dan diinvestigasi;

- e) produk jadi berisi zat aktif dengan komposisi secara kualitatif dan kuantitatif sesuai dengan yang disetujui pada saat pendaftaran, dengan derajat kemurnian yang dipersyaratkan serta dikemas dalam wadah yang sesuai dan diberi label yang benar;
- f) dibuat catatan hasil pemeriksaan dan analisis bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi secara formal dinilai dan dibandingkan terhadap spesifikasi; dan
- g) sampel pertinggal bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup untuk dilakukan pengujian ulang bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir kecuali untuk kemasan yang besar.

Pengawasan Mutu secara menyeluruh juga mempunyai tugas lain, antara lain menetapkan, memvalidasi dan menerapkan semua prosedur pengawasan mutu, mengevaluasi, mengawasi, dan menyimpan baku pembanding, memastikan kebenaran label wadah bahan dan produk, memastikan bahwa stabilitas dari zat aktif dan produk jadi dipantau, mengambil bagian dalam investigasi keluhan yang terkait dengan mutu produk, dan ikut mengambil bagian dalam pemantauan lingkungan. Semua kegiatan tersebut hendaklah dilaksanakan sesuai dengan prosedur tertulis dan dicatat.

Personil Pengawasan Mutu hendaklah memiliki akses ke area produksi untuk melakukan pengambilan sampel dan investigasi bila diperlukan.

#### **PENGAJIAN MUTU PRODUK**

- 1.5 Pengkajian mutu produk secara berkala hendaklah dilakukan terhadap semua obat terdaftar, termasuk produk ekspor, dengan tujuan untuk membuktikan konsistensi proses, kesesuaian dari 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;
  - b) kajian terhadap pengawasan selama-proses yang 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 yang signifikan, dan efektivitas hasil tindakan perbaikan dan pencegahan;
  - e) kajian terhadap semua perubahan yang dilakukan terhadap proses atau metode analisis;
  - f) kajian terhadap variasi yang diajukan, disetujui, ditolak dari dokumen registrasi yang telah disetujui 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 yang terkait dengan mutu produk, termasuk investigasi yang telah dilakukan;
  - i) kajian kelayakan terhadap tindakan perbaikan proses produk atau peralatan yang sebelumnya;

- j) kajian terhadap komitmen pasca pemasaran dilakukan pada obat yang baru mendapatkan persetujuan pendaftaran dan variasi persetujuan pendaftaran;
- k) status kualifikasi peralatan dan sarana yang relevan misal sistem tata udara (*HVAC*), air, gas bertekanan, dan lain-lain; dan
- l) kajian terhadap Kesepakatan Teknis untuk memastikannya selalu mutakhir.

Industri farmasi hendaklah melakukan evaluasi terhadap hasil kajian, dan suatu penilaian hendaklah dibuat untuk menentukan apakah tindakan perbaikan dan pencegahan ataupun validasi ulang hendaklah dilakukan. Alasan tindakan perbaikan hendaklah didokumentasikan. Tindakan pencegahan dan perbaikan yang telah disetujui hendaklah diselesaikan secara efektif dan tepat waktu. Hendaklah tersedia prosedur manajemen untuk manajemen yang sedang berlangsung dan pengkajian aktivitas serta efektivitas prosedur tersebut yang diverifikasi pada saat inspeksi diri. Bila dapat dibenarkan secara ilmiah, pengkajian mutu dapat dikelompokkan menurut jenis produk, misal sediaan padat, sediaan cair, produk steril, dan lain-lain.

#### **MANAJEMEN RISIKO MUTU**

- 1.6 Manajemen risiko mutu adalah suatu proses sistematis untuk melakukan penilaian, pengendalian dan pengkajian risiko terhadap mutu suatu produk. Hal ini dapat diaplikasikan secara proaktif maupun retrospektif.
- 1.7 Manajemen risiko mutu hendaklah memastikan bahwa:
  - a) evaluasi risiko terhadap mutu dilakukan berdasarkan pengetahuan secara ilmiah, pengalaman dengan proses dan pada akhirnya terkait pada perlindungan pasien;
  - b) tingkat usaha, formalitas dan dokumentasi dari proses manajemen risiko mutu sepadan dengan tingkat risiko.

Lebih lanjut, lihat Aneks 14 Manajemen Risiko Mutu.

## **BAB 2 PERSONALIA**

### **PRINSIP**

Sumber daya manusia sangat penting dalam pembentukan dan penerapan sistem pemastian mutu yang memuaskan dan pembuatan obat yang benar. Oleh sebab itu industri farmasi bertanggung jawab untuk menyediakan personil yang terqualifikasi dalam jumlah yang memadai untuk melaksanakan semua tugas. Tiap personil hendaklah memahami tanggung jawab masing-masing dan dicatat. Seluruh personil hendaklah memahami prinsip CPOB serta memperoleh pelatihan awal dan berkesinambungan, termasuk instruksi mengenai hygiene yang berkaitan dengan pekerjaannya.

### **UMUM**

- 2.1 Industri farmasi hendaklah memiliki personil yang terqualifikasi dan berpengalaman praktis dalam jumlah yang memadai. Tiap personil hendaklah tidak dibebani tanggung jawab yang berlebihan untuk menghindarkan risiko terhadap mutu obat.
- 2.2 Industri farmasi harus memiliki struktur organisasi. Tugas spesifik dan kewenangan dari personil pada posisi penanggung jawab hendaklah dicantumkan dalam uraian tugas tertulis. Tugas mereka boleh didelegasikan kepada wakil yang ditunjuk serta mempunyai tingkat kualifikasi yang memadai. Hendaklah aspek penerapan CPOB tidak ada yang terlewatkan ataupun tumpang tindih dalam tanggung jawab yang tercantum pada uraian tugas.

### **PERSONIL KUNCI**

- 2.3 Personil Kunci mencakup kepala bagian Produksi, kepala bagian Pengawasan Mutu dan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu). Posisi utama tersebut dijabat oleh personil purnawaktu. Kepala bagian Produksi dan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) / kepala bagian Pengawasan Mutu harus independen satu terhadap yang lain. Beberapa fungsi yang disebut dalam Butir-butir 2.5, 2.6 dan 2.7 bila perlu dapat didelegasikan.

### **ORGANISASI, KUALIFIKASI DAN TANGGUNG JAWAB**

- 2.4 Struktur organisasi industri farmasi hendaklah sedemikian rupa sehingga bagian produksi, pengawasan mutu, manajemen mutu (pemastian mutu) dipimpin oleh orang yang berbeda serta tidak saling bertanggung jawab satu terhadap yang lain. Masing-masing personil hendaklah diberi wewenang penuh dan sarana yang memadai yang diperlukan untuk dapat melaksanakan tugasnya secara efektif. Hendaklah personil tersebut tidak mempunyai kepentingan lain di luar organisasi yang dapat menghambat atau membatasi kewajibannya dalam melaksanakan tanggung jawab atau yang dapat menimbulkan konflik kepentingan pribadi atau finansial.
- 2.5 Kepala bagian Produksi hendaklah seorang apoteker yang terdaftar dan terqualifikasi, memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dalam bidang pembuatan obat dan keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugasnya secara profesional. Kepala bagian Produksi hendaklah diberi

kewenangan dan tanggung jawab penuh dalam produksi obat, termasuk:

- a) memastikan bahwa obat diproduksi dan disimpan sesuai prosedur agar memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan;
- b) memberikan persetujuan petunjuk kerja yang terkait dengan produksi dan memastikan bahwa petunjuk kerja diterapkan secara tepat;
- c) memastikan bahwa catatan produksi telah dievaluasi dan ditandatangani oleh kepala bagian Produksi sebelum diserahkan kepada kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu);
- d) memeriksa pemeliharaan bangunan dan fasilitas serta peralatan di bagian produksi;
- e) memastikan bahwa validasi yang sesuai telah dilaksanakan; dan
- f) memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personil di departemennya dilaksanakan dan diterapkan sesuai kebutuhan.

Di samping itu, kepala bagian Produksi bersama dengan kepala bagian Pengawasan Mutu (lihat Butir 2.8) dan penanggung jawab teknik hendaklah memiliki tanggung jawab bersama terhadap aspek yang berkaitan dengan mutu.

2.6 Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah seorang apoteker terqualifikasi dan memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dan keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugasnya secara profesional. Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah diberi kewenangan dan tanggung jawab penuh dalam pengawasan mutu, termasuk:

- a) menyetujui atau menolak bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi;
- b) memastikan bahwa seluruh pengujian yang diperlukan telah dilaksanakan;
- c) memberi persetujuan terhadap spesifikasi, petunjuk kerja pengambilan sampel, metode pengujian dan prosedur pengawasan mutu lain;
- d) memberi persetujuan dan memantau semua analisis berdasarkan kontrak;
- e) memeriksa pemeliharaan bangunan dan fasilitas serta peralatan di bagian pengawasan mutu;
- f) memastikan bahwa validasi yang sesuai telah dilaksanakan; dan
- g) memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personil di departemennya dilaksanakan dan diterapkan sesuai kebutuhan.

Tugas lain departemen Pengawasan Mutu dirangkum pada Bab 7 Pengawasan Mutu.

2.7 Kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) hendaklah seorang apoteker yang terdaftar dan terqualifikasi, memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dan keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugasnya secara profesional. Kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) hendaklah diberi kewenangan dan tanggung jawab penuh untuk melaksanakan tugas yang berhubungan dengan sistem mutu/pemastian mutu, termasuk:

- 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 atau peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) yang berkaitan dengan mutu produk jadi;
  - h) mengevaluasi/mengkaji catatan bets; dan
  - i) meluluskan atau menolak produk jadi untuk penjualan dengan mempertimbangkan semua faktor terkait.
- 2.8 Masing-masing kepala bagian Produksi, Pengawasan Mutu dan Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) memiliki tanggung jawab bersama dalam menerapkan semua aspek yang berkaitan dengan mutu, yang berdasarkan peraturan Badan POM mencakup:
- a) otorisasi prosedur tertulis dan dokumen lain, termasuk amandemen;
  - b) pemantauan dan pengendalian lingkungan pembuatan obat;
  - c) higiene pabrik;
  - d) validasi proses;
  - e) pelatihan;
  - f) persetujuan dan pemantauan terhadap pemasok bahan;
  - g) persetujuan dan pemantauan terhadap pembuat obat berdasarkan kontrak;
  - h) penetapan dan pemantauan kondisi penyimpanan bahan dan produk;
  - i) penyimpanan catatan;
  - j) pemantauan pemenuhan terhadap persyaratan CPOB;
  - k) inspeksi, penyelidikan dan pengam-bilan sampel, untuk
  - l) pemantauan faktor yang mungkin berdampak terhadap mutu produk.

#### **PELATIHAN**

- 2.9 Industri farmasi hendaklah memberikan pelatihan bagi seluruh personil yang karena tugasnya harus berada di dalam area produksi, gudang penyimpanan atau laboratorium (termasuk personil teknik, perawatan dan petugas kebersihan), dan bagi personil lain yang kegiatannya dapat berdampak pada mutu produk.
- 2.10 Di samping pelatihan dasar dalam teori dan praktik CPOB, personil baru hendaklah mendapat pelatihan sesuai dengan tugas yang diberikan. Pelatihan berkesinambungan hendaklah juga diberikan, dan efektifitas penerapannya hendaklah dinilai secara berkala. Hendaklah tersedia program pelatihan yang disetujui kepala bagian masing-masing. Catatan pelatihan hendaklah disimpan.
- 2.11 Pelatihan spesifik hendaklah diberikan kepada personil yang bekerja di area di mana pencemaran merupakan bahaya, misalnya area bersih atau area penanganan bahan berpotensi tinggi, toksik atau bersifat sensitisasi.

- 2.12 Pengunjung atau personil yang tidak mendapat pelatihan sebaiknya tidak 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.
- 2.13 Konsep Pemastian Mutu dan semua tindakan yang tepat untuk meningkatkan pemahaman dan penerapannya hendaklah dibahas secara mendalam selama pelatihan.
- 2.14 Pelatihan hendaklah diberikan oleh orang yang terqualifikasi.

### **BAB 3**

#### **BANGUNAN DAN FASILITAS**

##### **PRINSIP**

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

##### **UMUM**

- 3.1 Letak bangunan hendaklah sedemikian rupa untuk menghindari pencemaran dari lingkungan sekelilingnya, seperti pencemaran dari udara, tanah dan air serta dari kegiatan industri lain yang berdekatan. Apabila letak bangunan tidak sesuai, hendaklah diambil tindakan pencegahan yang efektif terhadap pencemaran tersebut.
- 3.2 Bangunan dan fasilitas hendaklah didesain, dikonstruksi, dilengkapi dan dirawat 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 dan fasilitas hendaklah dirawat dengan cermat, dibersihkan dan, bila perlu, didisinfeksi sesuai prosedur tertulis rinci. Catatan pembersihan dan disinfeksi hendaklah disimpan.
- 3.4 Seluruh bangunan dan fasilitas termasuk area produksi, laboratorium, area penyimpanan, koridor dan lingkungan sekeliling bangunan hendaklah dirawat dalam kondisi bersih dan rapi. Kondisi bangunan hendaklah ditinjau secara teratur dan diperbaiki di mana perlu. Perbaikan serta perawatan bangunan dan fasilitas hendaklah dilakukan hati-hati agar kegiatan tersebut tidak memengaruhi mutu obat.
- 3.5 Tenaga listrik, lampu penerangan, suhu, kelembaban dan ventilasi hendaklah tepat agar tidak mengakibatkan dampak yang merugikan baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap produk selama proses pembuatan dan penyimpanan, atau terhadap ketepatan / ketelitian fungsi dari peralatan.
- 3.6 Desain dan tata letak ruang hendaklah memastikan :
  - a) kompatibilitas dengan kegiatan produksi lain yang mungkin dilakukan di dalam sarana yang sama atau sarana yang berdampingan; dan
  - b) pencegahan area produksi dimanfaatkan sebagai jalur lalu lintas umum bagi personil dan bahan atau produk, atau sebagai tempat penyimpanan bahan atau produk selain yang sedang diproses.
- 3.7 Tindakan pencegahan hendaklah diambil untuk mencegah personil



yang tidak berkepentingan masuk. Area produksi, area penyimpanan dan area pengawasan mutu tidak boleh digunakan sebagai jalur lalu lintas bagi personil 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 Untuk memperkecil risiko bahaya medis yang serius akibat terjadi pencemaran silang, suatu sarana khusus dan *self-contained* harus disediakan untuk produksi obat tertentu seperti produk yang dapat menimbulkan sensitisasi tinggi (misal golongan penisilin) atau preparat biologis (misal mikroorganisme hidup). Produk lain seperti antibiotika tertentu, hormon tertentu (misal hormon seks), sitotoksika tertentu, produk mengandung bahan aktif tertentu berpotensi tinggi, dan produk nonobat hendaklah diproduksi di bangunan terpisah. Dalam kasus pengecualian, bagi produk tersebut di atas, prinsip memproduksi bets produk secara '*campaign*' di dalam fasilitas yang sama dapat dibenarkan asal telah mengambil tindakan pencegahan yang spesifik dan validasi yang diperlukan telah dilakukan.
- 3.11 Pembuatan produk yang diklasifikasikan sebagai racun seperti pestisida dan herbisida tidak boleh dibuat di fasilitas pembuatan produk obat.
- 3.12 Tata letak ruang produksi sebaiknya dirancang sedemikian rupa untuk:
- a) memungkinkan kegiatan produksi dilakukan di area yang saling berhubungan antara satu ruangan dengan ruangan lain mengikuti urutan tahap produksi dan menurut kelas kebersihan yang dipersyaratkan;
  - b) mencegah kesesakan dan ketidakteraturan; dan
  - c) memungkinkan komunikasi dan pengawasan yang efektif terlaksana.
- 3.13 Luas area kerja dan area penyimpanan bahan atau produk yang sedang dalam proses hendaklah memadai untuk memungkinkan penempatan peralatan dan bahan secara teratur dan sesuai dengan alur proses,

sehingga dapat memperkecil risiko terjadi kekeliruan antara produk obat atau komponen obat yang berbeda, mencegah pencemaran silang dan memperkecil risiko terlewat atau salah melaksanakan tahapan proses produksi atau pengawasan.

- 3.14 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.
- 3.15 Konstruksi lantai di area pengolahan hendaklah dibuat dari bahan kedap air, permukaannya rata dan memungkinkan pembersihan yang cepat dan efisien apabila terjadi tumpahan bahan. Sudut antara dinding dan lantai di area pengolahan hendaklah berbentuk lengkungan.
- 3.16 Pipa, fitting lampu, titik ventilasi dan instalasi sarana penunjang lain hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa untuk menghindari pembentukan ceruk yang sulit dibersihkan. Untuk kepentingan perawatan, sedapat mungkin instalasi sarana penunjang seperti ini hendaklah dapat diakses dari luar area pengolahan.
- 3.17 Pipa yang terpasang di dalam ruangan tidak boleh menempel pada dinding tetapi digantungkan dengan menggunakan siku-siku pada jarak cukup untuk memudahkan pembersihan menyeluruh.
- 3.18 Pemasangan rangka atap, pipa dan saluran udara di dalam ruangan hendaklah dihindarkan. Apabila tidak terhindarkan, maka prosedur dan jadwal pembersihan instalasi tersebut hendaklah dibuat dan diikuti.
- 3.19 Lubang udara masuk dan keluar serta pipa-pipa dan salurannya hendaklah dipasang sedemikian rupa untuk mencegah pencemaran terhadap produk.
- 3.20 Saluran pembuangan air hendaklah cukup besar, didesain dan dilengkapi bak kontrol untuk mencegah alir balik. Sedapat mungkin saluran terbuka dicegah tetapi bila perlu hendaklah dangkal untuk memudahkan pembersihan dan disinfeksi.
- 3.21 Area produksi hendaklah diventilasi secara efektif dengan menggunakan sistem pengendali udara termasuk filter udara dengan tingkat efisiensi yang dapat mencegah pencemaran dan pencemaran 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 yang dirancang sebelumnya.

**KLASIFIKASI KEBERSIHAN RUANG PEMBUATAN OBAT**

3.22 Tingkat kebersihan ruang/area untuk pembuatan obat hendaklah diklasifikasikan sesuai dengan jumlah maksimum partikulat udara yang diperbolehkan untuk tiap kelas kebersihan sesuai tabel di bawah ini:

Kelas	Nonoperasional		Operasional	
	Jumlah maksimum partikel /m <sup>3</sup> 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
E	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan

Catatan:

Kelas A, B, C dan D adalah kelas kebersihan ruang untuk pembuatan produk steril.

Kelas E adalah kelas kebersihan ruang untuk pembuatan produk nonsteril.

Persyaratan lain untuk pembuatan produk steril dirangkum pada Aneks 1 Pembuatan Produk Steril

- 3.23 Ruangan lain yang tidak diklasifikasikan sesuai Butir 3.22 di atas, hendaklah dilindungi sesuai tingkat perlindungan yang diperlukan.
- 3.24 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 pencemaran silang dan memudahkan pembersihan.
- 3.25 Fasilitas pengemasan produk obat hendaklah didesain spesifik dan ditata sedemikian rupa untuk mencegah kecampurbauran atau pencemaran silang.
- 3.26 Area produksi hendaklah mendapat penerangan yang memadai, terutama di mana pengawasan visual dilakukan pada saat proses berjalan.
- 3.27 Pengawasan selama-proses dapat dilakukan di dalam area produksi sepanjang kegiatan tersebut tidak menimbulkan risiko terhadap produksi obat.

- 3.28 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 barier terhadap pencemaran silang hendaklah selalu ditutup apabila sedang tidak digunakan.

#### **AREA PENYIMPANAN**

- 3.29 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.
- 3.30 Area penyimpanan hendaklah didesain atau disesuaikan untuk menjamin kondisi penyimpanan yang baik; terutama area tersebut hendaklah bersih, kering dan mendapat penerangan yang cukup serta dipelihara dalam batas suhu yang ditetapkan.
- 3.31 Apabila kondisi penyimpanan khusus (misal suhu, kelembaban) dibutuhkan, kondisi tersebut hendaklah disiapkan, dikendalikan, dipantau dan dicatat di mana diperlukan.
- 3.32 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 bila perlu sebelum dipindahkan ke tempat penyimpanan.
- 3.33 Apabila status karantina dipastikan dengan cara penyimpanan di area terpisah, maka area tersebut hendaklah diberi penandaan yang jelas dan akses ke area tersebut terbatas bagi personil yang berwenang. Sistem lain untuk menggantikan sistem karantina barang secara fisik hendaklah memberi pengamanan yang setara.
- 3.34 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 pencemaran atau pencemaran silang. Prosedur pembersihan yang memadai bagi ruang pengambilan sampel hendaklah tersedia.
- 3.35 Area terpisah dan terkunci hendaklah disediakan untuk penyimpanan bahan dan produk yang ditolak, atau yang ditarik kembali atau yang dikembalikan.
- 3.36 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.

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

#### **AREA PENGAWASAN MUTU**

- 3.38 Laboratorium pengawasan mutu hendaklah terpisah dari area produksi. Area pengujian biologi, mikrobiologi dan radioisotop hendaklah dipisahkan satu dengan yang lain.
- 3.39 Laboratorium pengawasan mutu hendaklah didesain sesuai dengan kegiatan yang dilakukan. Luas ruang hendaklah memadai untuk mencegah pencampurbauran dan pencemaran silang. Hendaklah disediakan tempat penyimpanan dengan luas yang memadai untuk sampel, baku pembanding (bila perlu dengan kondisi suhu terkendali), pelarut, pereaksi dan catatan.
- 3.40 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.
- 3.41 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**

- 3.42 Ruang istirahat dan kantin hendaklah dipisahkan dari area produksi dan laboratorium pengawasan mutu.
- 3.43 Sarana 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 hendaklah berhubungan langsung dengan area produksi namun letaknya terpisah.
- 3.44 Sedapat mungkin letak bengkel perbaikan dan perawatan peralatan terpisah dari area produksi. Apabila suku cadang, asesori mesin dan perkakas bengkel disimpan di area produksi, hendaklah disediakan ruangan atau lemari khusus untuk penyimpanan alat tersebut.
- 3.45 Sarana pemeliharaan hewan hendaklah diisolasi dengan baik terhadap area lain dan dilengkapi pintu masuk terpisah (akses hewan) serta unit pengendali udara yang terpisah.

## **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 perawatan 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 dirawat 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, perawatan, 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 pencemaran.
- 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 listrik 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 hendaklah tidak melepaskan serat ke dalam produk. Filter yang mengandung asbestos 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 menghindari kesesakan serta memastikan tidak terjadi kekeliruan dan kecampurbauran produk.
- 4.15 Semua sabuk (*belt*) dan *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.

#### **PERAWATAN**

- 4.19 Peralatan hendaklah dirawat sesuai jadwal untuk mencegah malfungsi atau pencemaran yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian produk.
- 4.20 Kegiatan perbaikan dan perawatan hendaklah tidak menimbulkan risiko terhadap mutu produk.
- 4.21 Bahan pendingin, pelumas dan bahan kimia lain seperti cairan alat pengujian suhu hendaklah dievaluasi dan disetujui dengan proses formal.

- 4.22 Prosedur tertulis untuk perawatan peralatan hendaklah dibuat dan dipatuhi.
- 4.23 Pelaksanaan perawatan 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.
- 4.24 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.
- 4.25 Bila peralatan digunakan untuk produksi produk dan produk antara yang sama secara berurutan atau secara kampanye, peralatan hendaklah dibersihkan dalam tenggat waktu yang sesuai untuk mencegah penumpukan dan sisa kontaminan (misal: hasil urai atau tingkat mikroba yang melebihi batas).
- 4.26 Peralatan umum (tidak didedikasikan) hendaklah dibersihkan setelah digunakan memproduksi produk yang berbeda untuk mencegah kontaminasi-silang.
- 4.27 Peralatan hendaklah diidentifikasi isi dan status kebersihannya dengan cara yang baik.
- 4.28 Buku log untuk peralatan utama dan kritis hendaklah dibuat untuk pencatatan validasi pembersihan dan pembersihan yang telah dilakukan termasuk tanggal dan personil yang melakukan kegiatan tersebut.



## **BAB 5 SANITASI DAN HIGIENE**

### **PRINSIP**

Tingkat sanitasi dan higiene yang tinggi hendaklah diterapkan pada setiap aspek pembuatan obat. Ruang lingkup sanitasi dan higiene meliputi personil, bangunan, peralatan dan perlengkapan, bahan produksi serta wadahnya, bahan pembersih dan desinfeksi, dan segala sesuatu yang dapat merupakan sumber pencemaran produk. Sumber pencemaran potensial hendaklah dihilangkan melalui suatu program sanitasi dan higiene yang menyeluruh dan terpadu.

### **HIGIENE PERORANGAN**

- 5.1 Tiap personil yang masuk ke area pembuatan hendaklah mengenakan pakaian pelindung yang sesuai dengan kegiatan yang dilaksanakannya.
- 5.2 Prosedur higiene perorangan termasuk persyaratan untuk mengenakan pakaian pelindung hendaklah diberlakukan bagi semua personil yang memasuki area produksi, baik karyawan purnawaktu, paruhwaktu atau bukan karyawan yang berada di area pabrik, misal karyawan kontraktor, pengujung, anggota manajemen senior dan inspektur.
- 5.3 Untuk menjamin perlindungan produk dari pencemaran dan untuk keselamatan personil, hendaklah personil mengenakan pakaian pelindung yang bersih dan sesuai dengan tugasnya termasuk penutup rambut. Pakaian kerja kotor dan lap pembersih kotor (yang dapat dipakai ulang) hendaklah disimpan dalam wadah tertutup hingga saat pencucian, dan bila perlu, didisinfeksi atau disterilisasi.
- 5.4 Program higiene yang rinci hendaklah dibuat dan diadaptasikan terhadap berbagai kebutuhan di dalam area pembuatan. Program tersebut hendaklah mencakup prosedur yang berkaitan dengan kesehatan, praktik higiene dan pakaian pelindung personil. Prosedur hendaklah dipahami dan dipatuhi secara ketat oleh setiap personil yang bertugas di area produksi dan pengawasan. Program higiene hendaklah dipromosikan oleh manajemen dan dibahas secara luas selama sesi pelatihan.
- 5.5 Semua personil hendaklah menjalani pemeriksaan kesehatan pada saat direkrut. Merupakan suatu kewajiban bagi industri agar tersedia instruksi yang memastikan bahwa keadaan kesehatan personil yang dapat memengaruhi mutu produk diberitahukan kepada manajemen industri. Sesudah pemeriksaan kesehatan awal hendaklah dilakukan pemeriksaan kesehatan kerja dan kesehatan personil secara berkala. Petugas pemeriksa visual hendaklah menjalani pemeriksaan mata secara berkala.
- 5.6 Semua personil hendaklah menerapkan higiene perorangan yang baik. Hendaklah mereka dilatih mengenai penerapan higiene perorangan. Semua personil yang berhubungan dengan proses pembuatan hendaklah memerhatikan tingkat higiene perorangan yang tinggi.
- 5.7 Tiap personil yang mengidap penyakit atau menderita luka terbuka yang dapat merugikan mutu produk hendaklah dilarang menangani bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses dan obat

jadi sampai kondisi personil tersebut dipertimbangkan tidak lagi menimbulkan risiko.

- 5.8 Semua personil hendaklah diperintahkan dan didorong untuk melaporkan kepada atasan langsung tiap keadaan (pabrik, peralatan atau personil) yang menurut penilaian mereka dapat merugikan produk.
- 5.9 Hendaklah dihindarkan persentuhan langsung antara tangan operator dengan bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang terbuka, bahan pengemas primer dan juga dengan bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.
- 5.10 Personil hendaklah diinstruksikan supaya menggunakan sarana mencuci tangan dan mencuci tangannya sebelum memasuki area produksi. Untuk tujuan itu perlu dipasang poster yang sesuai.
- 5.11 Merokok, makan, minum, mengunyah, memelihara tanaman, menyimpan makanan, minuman, bahan untuk merokok atau obat pribadi hanya diperbolehkan di area tertentu dan dilarang dalam area produksi, laboratorium, area gudang dan area lain yang mungkin berdampak terhadap mutu produk.
- 5.12 Persyaratan khusus untuk pembuatan produk steril dicakup dalam Aneks 1. Pembuatan Produk Steril.

#### **SANITASI BANGUNAN DAN FASILITAS**

- 5.13 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan obat hendaklah didesain dan dikonstruksi dengan tepat untuk memudahkan sanitasi yang baik.
- 5.14 Hendaklah tersedia dalam jumlah yang cukup sarana toilet dengan ventilasi yang baik dan tempat cuci bagi personil yang letaknya mudah diakses dari area pembuatan.
- 5.15 Hendaklah disediakan sarana yang memadai untuk penyimpanan pakaian personil dan milik pribadinya di tempat yang tepat.
- 5.16 Penyiapan, penyimpanan dan konsumsi makanan dan minuman hendaklah dibatasi di area khusus, misalnya kantin. Sarana ini hendaklah memenuhi standar saniter.
- 5.17 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.
- 5.18 Rodentisida, insektisida, agens fumigasi dan bahan sanitasi tidak boleh mencemari peralatan, bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses atau produk jadi.
- 5.19 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 pencemaran terhadap peralatan, bahan awal, wadah obat, tutup wadah, bahan pengemas dan label atau produk jadi.

Rodentisida, insektisida dan fungisida hendaklah tidak digunakan kecuali yang sudah terdaftar dan digunakan sesuai peraturan terkait.

- 5.20 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 sarana dan bangunan. Prosedur tertulis terkait hendaklah dipatuhi.
- 5.21 Prosedur sanitasi hendaklah berlaku untuk pekerjaan yang dilaksanakan oleh kontraktor atau karyawan sementara maupun karyawan purnawaktu selama pekerjaan operasional biasa.
- 5.22 Segala praktik tidak higienis di area pembuatan atau area lain yang dapat berdampak merugikan terhadap mutu produk, hendaklah dilarang.
- 5.23 Persyaratan khusus untuk pembuatan produk steril dicakup dalam Aneks 1. Pembuatan Produk Steril.

#### **PEMBERSIHAN DAN SANITASI PERALATAN**

- 5.24 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 betas sebelumnya telah dihilangkan.
- 5.25 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 pencemaran produk.
- 5.26 Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindah-pindahkan dan penyimpanan bahan pembersih hendaklah dilaksanakan dalam ruangan yang terpisah dari ruangan pengolahan.
- 5.27 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 pencemaran peralatan oleh agens pembersih atau sanitasi dapat dicegah. Prosedur ini setidaknya 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 betas sebelumnya serta perlindungan peralatan yang telah bersih terhadap pencemaran sebelum digunakan.
- 5.28 Catatan mengenai pelaksanaan pembersihan, sanitasi, sterilisasi dan inspeksi sebelum penggunaan peralatan hendaklah disimpan secara benar.
- 5.29 Disinfektan dan deterjen hendaklah dipantau terhadap pencemaran mikroba; enceran disinfektan dan deterjen hendaklah disimpan dalam

wadah yang sebelumnya telah dibersihkan dan hendaklah disimpan untuk jangka waktu tertentu kecuali bila disterilkan.

**VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN DAN SANITASI**

- 5.30 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) Inspeksi kebersihan alat segera sebelum digunakan; dan
  - h) Menetapkan jangka waktu maksimum yang sesuai untuk pelaksanaan pembersihan alat setelah selesai digunakan produksi.
- 5.31 Tanpa kecuali, prosedur pembersihan, sanitasi dan higiene hendaklah divalidasi dan dievaluasi secara berkala untuk memastikan efektivitas prosedur memenuhi persyaratan.
- 5.32 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.

## **BAB 6 PRODUKSI**

### **PRINSIP**

Produksi hendaklah dilaksanakan dengan mengikuti prosedur yang telah ditetapkan; dan memenuhi ketentuan CPOB yang menjamin senantiasa menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan mutu serta memenuhi ketentuan izin pembuatan dan izin edar.

### **UMUM**

- 6.1 Produksi hendaklah dilakukan dan diawasi oleh personil yang kompeten.
- 6.2 Penanganan bahan dan produk jadi, seperti penerimaan dan karantina, pengambilan sampel, penyimpanan, penandaan, penimbangan, pengolahan, pengemasan dan distribusi hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur atau instruksi tertulis dan bila perlu dicatat.
- 6.3 Seluruh bahan yang diterima hendaklah diperiksa untuk memastikan kesesuaiannya dengan pesanan. Wadah hendaklah dibersihkan dimana perlu dan diberi penandaan dengan data yang diperlukan.
- 6.4 Kerusakan wadah dan masalah lain yang dapat berdampak merugikan terhadap mutu bahan hendaklah diselidiki, dicatat dan dilaporkan kepada Bagian Pengawasan Mutu.
- 6.5 Bahan yang diterima dan produk jadi hendaklah dikarantina secara fisik atau administratif segera setelah diterima atau diolah, sampai dinyatakan lulus untuk pemakaian atau distribusi.
- 6.6 Produk antara dan produk ruahan yang diterima hendaklah ditangani seperti penerimaan bahan awal.
- 6.7 Semua bahan dan produk jadi hendaklah disimpan pada kondisi seperti yang ditetapkan pabrik pembuat dan disimpan secara teratur untuk memudahkan segregasi antar bets dan rotasi stok.
- 6.8 Pemeriksaan hasil nyata dan rekonsiliasi jumlah hendaklah dilakukan sedemikian untuk memastikan tidak ada penyimpangan dari batas yang telah ditetapkan.
- 6.9 Pengolahan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan secara bersamaan atau bergantian dalam ruang kerja yang sama kecuali tidak ada risiko terjadi kecampurbauran ataupun kontaminasi silang.
- 6.10 Produk dan bahan hendaklah dilindungi terhadap pencemaran mikroba atau pencemaran lain pada tiap tahap pengolahan.
- 6.11 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 aktif atau menyebabkan sensitisasi.
- 6.12 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 tahapan proses produksi.
- 6.13 Label pada wadah, alat atau ruangan hendaklah jelas, tidak berarti ganda dan dengan format yang telah ditetapkan. Label yang berwarna sering kali sangat membantu untuk menunjukkan status (misal: karantina, diluluskan, ditolak, bersih dan lain-lain).
- 6.14 Pemeriksaan perlu dilakukan untuk memastikan pipa penyalur dan alat lain untuk transfer produk dari satu ke tempat lain telah terhubung dengan benar.

- 6.15 Penyimpangan terhadap instruksi atau prosedur sedapat mungkin dihindarkan. Bila terjadi penyimpangan maka hendaklah ada persetujuan tertulis dari kepala bagian Pemastian Mutu dan bila perlu melibatkan bagian Pengawasan Mutu.
- 6.16 Akses ke fasilitas produksi hendaklah dibatasi hanya untuk personil yang berwenang.
- 6.17 Pada umumnya pembuatan produk nonobat hendaklah dihindarkan dibuat di area dan dengan peralatan untuk produk obat.

**BAHAN AWAL**

- 6.18 Pembelian bahan awal adalah suatu aktifitas penting dan oleh karena itu hendaklah melibatkan staf yang mempunyai pengetahuan khusus dan menyeluruh perihal pemasok.
- 6.19 Pembelian bahan awal hendaklah hanya dari pemasok yang telah disetujui dan memenuhi spesifikasi yang relevan, dan bila memungkinkan, langsung dari produsen. Dianjurkan agar spesifikasi yang dibuat oleh pabrik pembuat untuk bahan awal dibicarakan dengan pemasok. Sangat menguntungkan bila semua aspek produksi dan pengawasan bahan awal tersebut, termasuk persyaratan penanganan, pemberian label dan pengemasan, juga prosedur penanganan keluhan dan penolakan, dibicarakan dengan pabrik pembuat dan pemasok.
- 6.20 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 daluwarsa bila ada.
- 6.21 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 hendaklah tidak dipakai.
- 6.22 Tiap pengiriman atau bets bahan awal hendaklah diberi nomor rujukan yang akan menunjukkan identitas pengiriman atau bets selama penyimpanan dan pengolahan. Nomor tersebut hendaklah jelas tercantum pada label wadah untuk memungkinkan akses ke catatan lengkap tentang pengiriman atau bets yang akan diperiksa.
- 6.23 Apabila dalam satu pengiriman terdapat lebih dari satu bets maka untuk tujuan pengambilan sampel, pengujian dan pelulusan, hendaklah dianggap sebagai bets yang terpisah.
- 6.24 Pada tiap penerimaan hendaklah dilakukan pemeriksaan visual tentang kondisi umum, keutuhan wadah dan segelnya, cecceran dan kemungkinan adanya kerusakan bahan, dan tentang kesesuaian catatan pengiriman dengan label dari pemasok. Sampel diambil oleh personil dan dengan metode yang telah disetujui oleh kepala bagian Pengawasan Mutu.
- 6.25 Wadah dari mana sampel bahan awal diambil hendaklah diberi identifikasi.
- 6.26 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.
- 6.27 Hendaklah diambil langkah yang menjamin bahwa semua wadah pada suatu pengiriman berisi bahan awal yang benar, dan melakukan pengamanan terhadap kemungkinan salah penandaan wadah oleh pemasok.

- 6.28 Bahan awal yang diterima hendaklah dikarantina sampai disetujui dan diluluskan untuk pemakaian oleh kepala bagian Pengawasan Mutu.
- 6.29 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);
  - tanggal daluwarsa 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.
- 6.30 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 7.18 – 7.19).
- 6.31 Label yang menunjukkan status bahan awal hendaklah ditempelkan hanya oleh personil 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.
- 6.32 Persediaan bahan awal hendaklah diperiksa secara berkala untuk meyakinkan bahwa wadah tertutup rapat dan diberi label dengan benar, dan dalam kondisi yang baik.
- 6.33 Hanya bahan awal yang sudah diluluskan oleh bagian Pengawasan Mutu dan masih dalam masa simpan yang boleh digunakan
- 6.34 Bahan awal, terutama yang dapat rusak karena terpapar panas, hendaklah disimpan di dalam ruangan yang suhu udaranya dikendalikan dengan ketat; bahan yang peka terhadap kelembaban dan/atau cahaya hendaklah disimpan di bawah kondisi yang dikendalikan dengan tepat.
- 6.35 Penyerahan bahan awal hendaklah dilakukan hanya oleh personil yang berwenang sesuai dengan prosedur yang telah disetujui. Catatan persediaan bahan hendaklah disimpan dengan baik agar rekonsiliasi persediaan dapat dilakukan.
- 6.36 Penimbangan bahan awal hendaklah dilakukan oleh personil 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.
- 6.37 Setiap bahan yang ditimbang atau diukur hendaklah diperiksa secara independen dan hasil pemeriksaan dicatat.
- 6.38 Bahan yang ditimbang atau diukur untuk setiap bets hendaklah dikumpulkan dan diberi label jelas.
- 6.39 Alat timbang hendaklah diverifikasi tiap hari sebelum dipakai untuk membuktikan bahwa kapasitas, ketelitian dan ketepatannya memenuhi persyaratan sesuai dengan jumlah bahan yang akan ditimbang.
- 6.40 Semua bahan awal yang ditolak hendaklah diberi penandaan yang mencolok, ditempatkan terpisah dan dimusnahkan atau dikembalikan kepada pemasoknya.

**VALIDASI PROSES**

- 6.41 Studi validasi hendaklah memperkuat pelaksanaan CPOB dan dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan. Hasil validasi dan kesimpulan hendaklah dicatat.
- 6.42 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.
- 6.43 Perubahan signifikan terhadap proses pembuatan termasuk perubahan peralatan atau bahan yang dapat memengaruhi mutu produk dan atau reproduibilitas proses hendaklah divalidasi.
- 6.44 Hendaklah secara kritis dilakukan revalidasi secara periodik untuk memastikan bahwa proses dan prosedur tetap mampu mencapai hasil yang diinginkan.

**PENCEGAHAN PENCEMARAN SILANG**

- 6.45 Pencemaran bahan awal atau produk oleh bahan atau produk lain harus dihindarkan. Risiko pencemaran silang ini dapat timbul akibat tidak terkendalinya debu, gas, uap, percikan atau organisme dari bahan atau produk yang sedang diproses, dari sisa yang tertinggal pada alat dan pakaian kerja operator. Tingkat risiko pencemaran ini tergantung dari jenis pencemar dan produk yang tercemar. Di antara pencemar yang paling berbahaya adalah bahan yang dapat menimbulkan sensitisasi kuat, preparat biologis yang mengandung mikroba hidup, hormon tertentu, bahan sitotoksik, dan bahan lain berpotensi tinggi. Produk yang paling terpengaruh oleh pencemaran adalah sediaan parenteral, sediaan yang diberikan dalam dosis besar dan/atau sediaan yang diberikan dalam jangka waktu yang panjang.
- 6.46 Tiap tahap proses, produk dan bahan hendaklah dilindungi terhadap pencemaran mikroba dan pencemaran lain.
- 6.47 Pencemaran silang hendaklah dihindarkan dengan tindakan teknis atau pengaturan yang tepat, misal:
- produksi di dalam gedung terpisah (diperlukan untuk produk seperti penisilin, hormon seks, sitotoksik tertentu, vaksin hidup, dan sediaan yang mengandung bakteri hidup dan produk biologi lain serta produk darah);
  - tersedia ruang penyangga udara dan penghisap udara;
  - memperkecil risiko pencemaran yang disebabkan oleh udara yang disirkulasi ulang atau masuknya udara yang tidak diolah atau udara yang diolah secara tidak memadai;
  - memakai pakaian pelindung yang sesuai di area di mana produk yang berisiko tinggi terhadap pencemaran silang diproses;
  - melaksanakan prosedur pembersihan dan dekontaminasi yang terbukti efektif, karena pembersihan alat yang tidak efektif umumnya merupakan sumber pencemaran silang;
  - menggunakan sistem *self-contained*;



- pengujian residu dan menggunakan label status kebersihan pada alat.

6.48 Tindakan pencegahan terhadap pencemaran silang dan efektifitasnya hendaklah diperiksa secara berkala sesuai prosedur yang ditetapkan.

**SISTEM PENOMORAN BETS/LOT**

6.49 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.

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

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

6.52 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 DAN PENYERAHAN**

6.53 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.

6.54 Cara penanganan, penimbangan, penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara, dan produk ruahan hendaklah tercakup dalam prosedur tertulis.

6.55 Semua pengeluaran bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan termasuk bahan tambahan yang telah diserahkan sebelumnya ke produksi, hendaklah didokumentasikan dengan benar.

6.56 Hanya bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan yang telah diluluskan oleh Pengawasan Mutu dan masih belum daluwarsa yang boleh diserahkan.

6.57 Untuk menghindarkan terjadinya kecampurbauran, pencemaran silang, hilangnya identitas dan keraguan, 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.

- 6.58 Sebelum penimbangan dan penyerahan, tiap wadah bahan awal hendaklah diperiksa kebenaran penandaan, termasuk label pelulusan dari Bagian Pengawasan Mutu.
- 6.59 Kapasitas, ketelitian dan ketepatan alat timbang dan alat ukur yang dipakai hendaklah sesuai dengan jumlah bahan yang ditimbang atau ditakar.
- 6.60 Untuk tiap penimbangan atau pengukuran hendaklah dilakukan pembuktian kebenaran identitas dan jumlah bahan yang ditimbang atau diukur oleh dua orang personil yang independen, dan pembuktian tersebut dicatat.
- 6.61 Ruang timbang dan penyerahan hendaklah dijaga kebersihannya. Bahan awal steril yang akan dipakai untuk produk steril hendaklah ditimbang dan diserahkan di area steril (lihat Glosarium: Ruang Steril).
- 6.62 Kegiatan penimbangan dan penyerahan hendaklah dilakukan dengan memakai peralatan yang sesuai dan bersih.
- 6.63 Bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang diserahkan hendaklah diperiksa ulang kebenarannya dan ditandatangani oleh supervisor produksi sebelum dikirim ke area produksi.
- 6.64 Sesudah ditimbang atau dihitung, bahan untuk tiap betas hendaklah disimpan dalam satu kelompok dan diberi penandaan yang jelas.

#### **PENGEMBALIAN**

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

#### **OPERASI PENGOLAHAN-PRODUK ANTARA DAN PRODUK RUAHAN**

- 6.67 Semua bahan yang dipakai di dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum dipakai.
- 6.68 Kegiatan pembuatan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan bersamaan atau berurutan di dalam ruang yang sama kecuali tidak ada risiko terjadinya kecampurbauran atau pencemaran silang.
- 6.69 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.

- 6.70 Semua peralatan yang dipakai dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum digunakan. Peralatan hendaklah dinyatakan bersih secara tertulis sebelum digunakan.
- 6.71 Semua kegiatan pengolahan hendaklah dilaksanakan mengikuti prosedur yang tertulis. Tiap penyimpangan hendaklah dipertanggungjawabkan dan dilaporkan.
- 6.72 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 pencemaran atau kerusakan.
- 6.73 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.
- 6.74 Semua produk antara dan ruahan hendaklah diberi label.
- 6.75 Semua pengawasan selama-proses yang dipersyaratkan hendaklah dicatat dengan akurat pada saat pelaksanaannya.
- 6.76 Hasil nyata tiap tahap pengolahan bets hendaklah dicatat dan diperiksa serta dibandingkan dengan hasil teoritis.
- 6.77 Penyimpangan yang signifikan dari hasil standar hendaklah dicatat dan diinvestigasi.
- 6.78 Dalam semua tahap pengolahan perhatian utama hendaklah diberikan kepada masalah pencemaran silang.
- 6.79 Batas waktu dan kondisi penyimpanan produk dalam-proses hendaklah ditetapkan.
- 6.80 Untuk sistem komputerisasi yang kritis hendaklah disiapkan sistem pengganti manakala terjadi kegagalan.

#### **BAHAN DAN PRODUK KERING**

- 6.81 Untuk mengatasi masalah pengendalian debu dan pencemaran 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.
- 6.82 Sistem penghisap udara yang efektif hendaklah dipasang dengan letak lubang pembuangan sedemikian rupa untuk menghindarkan pencemaran dari produk atau proses lain. Sistem penyaringan udara yang efektif atau sistem lain yang sesuai hendaklah dipasang untuk menyaring debu. Pemakaian alat penghisap debu pada pembuatan tablet dan kapsul sangat dianjurkan.
- 6.83 Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk melindungi produk terhadap pencemaran serpihan logam atau gelas. Pemakaian peralatan gelas sedapat mungkin dihindarkan. Ayakan, *punch* dan *die* hendaklah

diperiksa terhadap keausan atau kerusakan sebelum dan setelah pemakaian.

- 6.84 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**

- 6.85 Mesin pencampur, pengayak dan pengaduk hendaklah dilengkapi dengan sistem pengendali debu, kecuali digunakan sistem tertutup.
- 6.86 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.
- 6.87 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 pencemaran silang oleh debu yang keluar dari alat pengering tersebut.
- 6.88 Pembuatan dan penggunaan larutan atau suspensi hendaklah dilaksanakan sedemikian rupa sehingga risiko pencemaran atau pertumbuhan mikroba dapat diperkecil.

#### **Pencetakan Tablet**

- 6.89 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.
- 6.90 Untuk mencegah kecampurbauran perlu dilakukan pengendalian yang memadai baik secara fisik, prosedural maupun penandaan.
- 6.91 Hendaklah selalu tersedia alat timbang yang akurat dan telah dikalibrasi untuk pemantauan bobot tablet selama-proses.
- 6.92 Tablet yang diambil dari ruang pencetak tablet untuk keperluan pengujian atau keperluan lain tidak boleh dikembalikan lagi ke dalam bets yang bersangkutan.
- 6.93 Tablet yang ditolak atau yang disingkirkan hendaklah ditempatkan dalam wadah yang ditandai dengan jelas mengenai status dan jumlahnya dicatat pada Catatan Pengolahan Bets.
- 6.94 Tiap kali sebelum dipakai, *punch* dan *die* hendaklah diperiksa keausan dan kesesuaiannya terhadap spesifikasi. Catatan pemakaian hendaklah disimpan.

**Penyalutan**

- 6.95 Udara yang dialirkan ke dalam panci penyalut untuk pengeringan hendaklah disaring dan mempunyai mutu yang tepat.
- 6.96 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**

- 6.97 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.
- 6.98 Persyaratan-persyaratan yang tertulis pada Butir 6.89 – 6.93 pada Pencetakan Tablet juga berlaku untuk pengisian kapsul keras.

**Penandaan Tablet Salut dan Kapsul**

- 6.99 Hendaklah diberikan perhatian khusus untuk menghindari 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.
- 6.100 Tinta yang digunakan untuk penandaan hendaklah yang memenuhi persyaratan untuk bahan makanan.
- 6.101 Hendaklah diberikan perhatian khusus untuk menghindari kecampurbauran selama proses pemeriksaan, penyortiran dan pemolesan kapsul dan tablet salut.

**PRODUK CAIR, KRIM DAN SALEP (nonsteril)**

- 6.102 Produk cair, krim dan salep mudah terkena kontaminasi terutama terhadap mikroba atau cemaran lain selama proses pembuatan. Oleh karena itu, tindakan khusus harus diambil untuk mencegah kontaminasi.
- 6.103 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.
- 6.104 Untuk melindungi produk terhadap kontaminasi disarankan memakai sistem tertutup untuk pengolahan dan transfer.
- 6.105 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 adanya sambungan mati (*dead-legs*) atau ceruk di mana residu dapat terkumpul dan menyebabkan perkembangbiakan mikroba.

- 6.106 Penggunaan peralatan dari kaca sedapat mungkin dihindarkan. Baja tahan karat bermutu tinggi merupakan bahan pilihan untuk bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.
- 6.107 Kualitas kimia dan mikrobiologi air yang digunakan hendaklah ditetapkan dan selalu dipantau. Perawatan sistem air hendaklah diperhatikan untuk menghindari perkembangbiakan mikroba. Sanitasi secara kimiawi pada sistem air hendaklah diikuti pembilasan yang prosedurnya telah divalidasi agar sisa bahan sanitasi dapat dihilangkan secara efektif.
- 6.108 Mutu bahan yang diterima dalam tangki dari pemasok hendaklah diperiksa sebelum dipindahkan ke dalam tangki penyimpanan.
- 6.109 Perhatian hendaklah diberikan pada transfer bahan melalui pipa untuk memastikan bahan tersebut ditransfer ke tujuan yang benar.
- 6.110 Bahan yang mungkin melepaskan serat atau cecair lain seperti kardus atau palet kayu hendaklah tidak dimasukkan ke dalam area di mana produk atau wadah bersih terpapar ke lingkungan.
- 6.111 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.
- 6.112 Ketelitian sistem pengukur hendaklah diverifikasi. Tongkat pengukur 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).
- 6.113 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.
- 6.114 Apabila produk ruahan tidak langsung dikemas hendaklah dibuat ketentuan mengenai waktu paling lama produk ruahan boleh disimpan serta kondisi penyimpanannya dan ketentuan ini hendaklah dipatuhi.

**BAHAN PENGEMAS**

- 6.115 Pengadaan, penanganan dan pengawasan bahan pengemas primer dan bahan pengemas cetak serta bahan cetak lain hendaklah diberi perhatian yang sama seperti terhadap bahan awal.

- 6.116 Perhatian khusus hendaklah diberikan kepada bahan cetak. Bahan cetak tersebut hendaklah disimpan dengan kondisi keamanan yang memadai dan orang yang tidak berkepentingan dilarang masuk. Label lepas dan bahan cetak lepas lain hendaklah disimpan dan diangkut dalam wadah tertutup untuk menghindari pencampuran. Bahan pengemas hendaklah diserahkan kepada personil yang berwenang sesuai prosedur tertulis yang disetujui.
- 6.117 Tiap penerimaan atau tiap bets bahan pengemas primer hendaklah diberi nomor yang spesifik atau penandaan yang menunjukkan identitasnya.
- 6.118 Bahan pengemas primer, bahan pengemas cetak atau bahan cetak lain yang tidak berlaku lagi atau obsolet hendaklah dimusnahkan dan pemusnahannya dicatat.
- 6.119 Untuk menghindari pencampuran, 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**

- 6.120 Pada umumnya, proses pengisian dan penutupan hendaklah segera disertai dengan pemberian label. Bila tidak, hendaklah diterapkan prosedur yang tepat untuk memastikan agar tidak terjadi pencampuran atau salah pemberian label.
- 6.121 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.
- 6.122 Bila menyiapkan program untuk kegiatan pengemasan, hendaklah diberikan perhatian khusus untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang, pencampuran atau kekeliruan. Produk yang berbeda tidak boleh dikemas berdekatan kecuali ada segregasi fisik.
- 6.123 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.
- 6.124 Sebelum kegiatan pengemasan dimulai, hendaklah dilakukan pemeriksaan untuk memastikan bahwa area kerja dan peralatan telah bersih serta bebas dari produk lain, sisa produk lain atau dokumen lain

yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan yang bersangkutan. Kesiapan jalur pengemasan hendaklah dilaksanakan sesuai daftar periksa yang tepat.

- 6.125 Semua penerimaan produk ruahan, bahan pengemas dan bahan cetak lain hendaklah diperiksa dan diverifikasi kebenarannya terhadap Prosedur Pengemasan Induk atau perintah pengemasan khusus.

#### **Prakodifikasi Bahan Pengemas**

- 6.126 Label, karton dan bahan pengemas dan bahan cetak lain yang memerlukan prakodifikasi dengan nomor bets/lot, tanggal kadaluarsa 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.
- 6.127 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.
- 6.128 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.
- 6.129 Seluruh bahan pengemas dan bahan cetak lain yang telah diberi prakodifikasi hendaklah diperiksa sebelum ditransfer ke area pengemasan.

#### **Kesiapan Jalur**

- 6.130 Segera sebelum menempatkan bahan pengemas dan bahan cetak lain pada jalur pengemasan, personil penanggung jawab yang ditunjuk dari bagian pengemasan hendaklah melakukan pemeriksaan kesiapan jalur sesuai dengan prosedur tertulis yang disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), untuk:
- a) memastikan bahwa semua bahan dan produk yang sudah dikemas dari kegiatan pengemasan sebelumnya telah benar disingkirkan dari jalur pengemasan dan area sekitarnya;
  - b) memeriksa kebersihan jalur dan area sekitarnya; dan
  - c) memastikan kebersihan peralatan yang akan dipakai.

#### **Praktik Pengemasan**

- 6.131 Risiko kesalahan terjadi dalam pengemasan dapat diperkecil dengan cara sebagai berikut:
- a) menggunakan label dalam gulungan;
  - 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.



- 6.132 Perhatian khusus hendaklah diberikan bila memakai label-potong dan ketika proses prakodifikasi dilakukan di luar jalur pengemasan.
- 6.133 Produk yang penampilannya mirip hendaklah tidak dikemas pada jalur yang berdampingan kecuali ada pemisahan secara fisik.
- 6.134 Pada tiap jalur pengemasan nama dan nomor bets produk yang sedang dikemas hendaklah dapat terlihat dengan jelas.
- 6.135 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.
- 6.136 Wadah yang akan diisi hendaklah diserahkan ke jalur atau tempat pengemasan dalam keadaan bersih. Perhatian hendaklah diberikan untuk menghindarkan dan menghilangkan cemaran seperti pecahan kaca dan partikel logam.
- 6.137 Semua personil 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.
- 6.138 Area pengemasan hendaklah dibersihkan secara teratur dan sering selama jam kerja dan tiap ada tumpahan bahan. Personil kebersihan hendaklah diberi pelatihan untuk tidak melakukan praktik yang dapat menyebabkan kecampurbauran atau pencemaran silang.
- 6.139 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.
- 6.140 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 produk tersebut setelah diperiksa oleh supervisor ternyata identitasnya sama dengan bets yang sedang dikemas dan keadaannya baik, maka supervisor dapat mengembalikannya ke jalur pengemasan yang sedang berjalan. Kalau tidak, maka bahan tersebut hendaklah dimusnahkan dan jumlahnya dicatat.
- 6.141 Produk yang telah diisikan ke dalam wadah akhir tetapi belum diberi label hendaklah dipisahkan dan diberi penandaan untuk menghindarkan kecampurbauran.
- 6.142 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 mencemari atau dapat menjadi penyebab kecampurbauran produk yang sedang dikemas, hendaklah dibersihkan dengan cermat.

- 6.143 Hendaklah diambil tindakan untuk mengendalikan penyebaran debu selama proses pengemasan khususnya produk kering. Area pengemasan yang terpisah diperlukan untuk produk tertentu misalnya obat yang berdosisi 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 pencemaran silang dapat terjadi.
- 6.144 Pemakaian sikat hendaklah dibatasi karena dapat menimbulkan bahaya pencemaran dari bulu sikat dan/atau partikel yang menempel pada sikat.
- 6.145 Personil 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.
- 6.146 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.
- 6.147 Alat pemindai kode elektronik, alat penghitung dan peralatan lain yang serupa, hendaklah diperiksa untuk memastikan alat-alat tersebut bekerja dengan benar.
- 6.148 Informasi tercetak dan dalam bentuk huruf timbul pada bahan pengemas hendaklah terlihat jelas, tidak memudar dan tidak mudah terhapus.
- 6.149 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 hendaklah tidak dikembalikan.
- 6.150 Produk yang telah mengalami kejadian tak normal hendaklah khusus diperiksa, diinvestigasi dan disetujui terlebih dahulu oleh personil yang diberi wewenang sebelum dimasukkan ke dalam proses pengemasan. Hendaklah dibuat catatan detil dari aktifitas tersebut.
- 6.151 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.
- 6.152 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 persediaan gudang, hendaklah mengikuti prosedur terdokumentasi.

**Penyelesaian Kegiatan Pengemasan**

- 6.153 Pada penyelesaian kegiatan pengemasan, hendaklah kemasan terakhir diperiksa dengan cermat untuk memastikan bahwa kemasan produk tersebut sepenuhnya sesuai dengan Prosedur Pengemasan Induk.
- 6.154 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.
- 6.155 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.
- 6.156 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 Betas.
- 6.157 Supervisor hendaklah menghitung dan mencatat jumlah pemakaian neto semua bahan pengemas dan produk ruahan.
- 6.158 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.
- 6.159 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**

- 6.160 Untuk memastikan keseragaman betas dan keutuhan obat, prosedur tertulis yang menjelaskan pengambilan sampel, pengujian atau pemeriksaan yang harus dilakukan selama proses dari tiap betas 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.
- 6.161 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.

- 6.162 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.
- 6.163 Selama proses pengolahan dan pengemasan bets hendaklah diambil sampel pada awal, tengah dan akhir proses oleh personil yang ditunjuk.
- 6.164 Hasil pengujian/inspeksi selama-proses hendaklah dicatat, dan dokumen tersebut hendaklah menjadi bagian dari Catatan Bets.
- 6.165 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**

- 6.166 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.
- 6.167 Pengolahan ulang produk yang ditolak hendaklah merupakan suatu kekecua-lian. 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.
- 6.168 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.
- 6.169 Kebutuhan pengujian tambahan hendaklah dipertimbangkan oleh kepala Pengawasan Mutu terhadap produk hasil pengolahan ulang atau bets yang mendapat penambahan dari produk pulihan.
- 6.170 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 Kembali**

6.171 Produk yang dikembalikan dari peredaran dan telah lepas dari pengawasan industri pembuat hendaklah dimusnahkan. Produk tersebut dapat dijual lagi, diberi label kembali atau dipulihkan ke betas 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.

6.172 Industri hendaklah menyiapkan prosedur untuk penahanan, penyelidikan dan pengujian produk kembali serta pengambilan keputusan apakah produk kembali dapat diproses ulang atau harus dimusnahkan setelah dilakukan evaluasi secara kritis. Berdasarkan hasil evaluasi, produk kembali dapat dikategorikan sebagai berikut:

- a) produk kembali yang masih memenuhi spesifikasi dan karena itu dapat dikembalikan ke dalam persediaan;
- b) produk kembali yang dapat diproses ulang; dan
- c) produk kembali yang tidak memenuhi spesifikasi dan tidak dapat diproses ulang.

6.173 Prosedur hendaklah mencakup:

- identifikasi dan catatan mutu produk kembali;
- penyimpanan produk kembali dalam karantina;
- penyelidikan, pengujian dan analisis produk kembali 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.

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

**Dokumentasi**

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

**KARANTINA DAN PENYERAHAN PRODUK JADI**

6.176 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.

- 6.177 Prosedur tertulis hendaklah mencantumkan cara penyerahan produk jadi ke area karantina, cara penyimpanan sambil menunggu pelulusan, persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh pelulusan, dan cara pemindahan selanjutnya ke gudang produk jadi.
- 6.178 Selama menunggu pelulusan dari bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), seluruh bets/lot yang sudah dikemas hendaklah ditahan dalam status karantina.
- 6.179 Kecuali sampel untuk pengawasan mutu, tidak boleh ada produk yang diambil dari suatu bets/lot selama produk tersebut masih ditahan di area karantina.
- 6.180 Area karantina merupakan area terbatas hanya bagi personil yang benar-benar diperlukan untuk bekerja atau diberi wewenang untuk masuk ke area tersebut.
- 6.181 Produk jadi yang memerlukan kondisi penyimpanan khusus hendaklah diberi penandaan jelas yang menyatakan kondisi penyimpanan yang diperlukan, dan produk tersebut hendaklah disimpan di area karantina dengan kondisi yang sesuai.
- 6.182 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.
- 6.183 Setelah pelulusan suatu bets/lot oleh bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), produk tersebut hendaklah dipindahkan dari area karantina ke gudang produk jadi.
- 6.184 Sewaktu menerima produk jadi, personil gudang hendaklah mencatat pemasukan bets tersebut ke dalam kartu stok yang bersangkutan.

#### **CATATAN PENGENDALIAN PENGIRIMAN OBAT**

- 6.185 Sistem distribusi hendaklah didesain sedemikian rupa untuk memastikan produk yang pertama masuk didistribusikan lebih dahulu.
- 6.186 Sistem distribusi hendaklah menghasilkan catatan sedemikian rupa sehingga distribusi tiap bets/lot obat dapat segera diketahui untuk mempermudah penyelidikan atau penarikan kembali jika diperlukan.

- 6.187 Prosedur tertulis mengenai distribusi obat hendaklah dibuat dan dipatuhi.
- 6.188 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**

- 6.189 Semua bahan dan produk hendaklah disimpan secara rapi dan teratur untuk mencegah risiko kecampurbauran atau pencemaran serta memudahkan pemeriksaan dan pemeliharaan.
- 6.190 Bahan dan produk hendaklah diletakkan tidak langsung di lantai dan dengan jarak yang cukup terhadap sekelilingnya.
- 6.191 Bahan dan produk hendaklah disimpan dengan kondisi lingkungan yang sesuai. Penyimpanan yang memerlukan kondisi khusus hendaklah disediakan.
- 6.192 Kondisi penyimpanan obat dan bahan hendaklah sesuai dengan yang tertera pada penandaan berdasarkan hasil uji stabilitas.
- 6.193 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.
- 6.194 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.
- 6.195 Kegiatan pergudangan hendaklah terpisah dari kegiatan lain.
- 6.196 Semua penyerahan ke area penyimpanan, termasuk bahan kembalian, hendaklah didokumentasikan dengan baik.
- 6.197 Tiap betas 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 periodik direkonsiliasi dan bila ditemukan perbedaan hendaklah dicatat dan diberikan alasan 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**

- 6.198 Pemisahan secara fisik atau cara lain yang tervalidasi (misalnya cara elektronik) hendaklah disediakan untuk penyimpanan bahan atau produk yang ditolak, daluwarsa, ditarik dari peredaran atau obat atau bahan kembalian. Bahan atau produk, dan area penyimpanan tersebut hendaklah diberi identitas yang tepat.
- 6.199 Semua bahan awal dan bahan pengemas yang diserahkan ke area penyimpanan hendaklah diperiksa kebenaran identitas, kondisi wadah dan tanda pelulusan oleh bagian Pengawasan Mutu.
- 6.200 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.
- 6.201 Bahan awal dan bahan pengemas yang ditolak hendaklah tidak disimpan bersama-sama dengan bahan yang sudah diluluskan, tapi dalam area khusus yang diperuntukkan bagi bahan yang ditolak.
- 6.202 Bahan cetak hendaklah disimpan di “area penyimpanan terlarang” (*restricted storage area*) dan penyerahan di bawah pengawasan yang ketat.
- 6.203 Stok tertua bahan awal dan bahan pengemas dan yang mempunyai tanggal daluwarsa paling dekat hendaklah digunakan terlebih dahulu (prinsip *FIFO* dan *FEFO*).
- 6.204 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**

- 6.205 Produk antara dan produk ruahan hendaklah disimpan pada kondisi yang tepat.
- 6.206 Tiap penerimaan hendaklah diperiksa untuk memastikan bahwa bahan yang diterima sesuai dengan dokumen pengiriman.
- 6.207 Tiap wadah produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang diserahkan ke area penyimpanan hendaklah diperiksa kesesuaian identitas dan kondisi wadah.
- 6.208 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.



## **BAB 7** **PENGAWASAN MUTU**

### **PRINSIP**

Pengawasan Mutu merupakan bagian yang esensial dari Cara Pembuatan Obat yang Baik untuk memberikan kepastian bahwa produk secara konsisten mempunyai mutu yang sesuai dengan tujuan pemakaiannya. Keterlibatan dan komitmen semua pihak yang berkepentingan pada semua tahap merupakan keharusan untuk mencapai sasaran mutu mulai dari awal pembuatan sampai kepada distribusi produk jadi.

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 memenuhi persyaratan.

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 memuaskan. (Lihat juga Bab 1 Manajemen Mutu).

### **UMUM**

7.1 Tiap pemegang izin pembuatan harus 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 harus 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,
- menyimpan sampel pembandingan dari bahan dan produk,
- memastikan pelabelan yang benar pada wadah bahan dan produk,
- memastikan pelaksanaan peman- tauan stabilitas dari produk,
- ikut serta pada investigasi dari keluhan yang terkait dengan mutu produk,
- dll.

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

7.3 Dokumentasi dan prosedur pelulusan yang diterapkan bagian Pengawasan Mutu hendaklah menjamin bahwa pengujian yang diperlukan telah dilakukan sebelum bahan digunakan dalam produksi dan produk disetujui sebelum didistribusikan.

Lihat juga Bab 1 Manajemen Mutu.

**CARA BERLABORATORIUM PENGAWASAN MUTU YANG BAIK**

- 7.4 Personil, bangunan dan fasilitas serta peralatan laboratorium hendaklah sesuai untuk jenis tugas yang ditentukan dan skala kegiatan pembuatan obat. Penggunaan laboratorium luar sesuai dengan ketentuan yang tercantum dalam Bab 11 Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak, dapat diterima untuk hal tertentu
- 7.5 Bangunan dan fasilitas Laboratorium Pengawasan Mutu memenuhi persyaratan umum dan khusus untuk Pengawasan Mutu yang disebutkan pada Bab 3 Bangunan dan Fasilitas.
- 7.6 Personil Pengawasan Mutu hendaklah memenuhi persyaratan umum yang diuraikan pada Bab 2 Personalia.
- 7.7 Peralatan Pengawasan Mutu hendaklah memenuhi persyaratan umum yang diuraikan pada Bab 4 Peralatan.
- 7.8 Pereaksi dan Media Perbenihan
- a) Penerimaan atau pembuatan pereaksi dan media perbenihan hendaklah dicatat.
  - b) Pereaksi dan media perbenihan yang dibuat di laboratorium hendaklah mengikuti prosedur pembuatan tertulis dan diberi label yang sesuai. Pada label hendaklah dicantumkan konsentrasi, faktor standardisasi, masa simpan, tanggal standardisasi ulang dan kondisi penyimpanan. Label hendaklah ditandatangani dan dibubuhi tanggal oleh petugas yang membuat pereaksi tersebut.
  - c) 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.
- 7.9 Baku Perbandingan
- a) Baku perbandingan hendaklah menjadi tanggung jawab personil yang ditunjuk.
  - b) Baku perbandingan hendaklah digunakan sesuai peruntukannya seperti yang diuraikan dalam monografi yang bersangkutan.
  - c) Baku perbandingan sekunder atau baku perbandingan kerja dapat dibuat dan dipakai setelah dilakukan pengujian yang sesuai dan pemeriksaan berkala untuk mengoreksi penyimpangan yang terjadi serta menjamin ketepatan hasilnya.
  - d) Semua baku perbandingan hendaklah disimpan dan ditangani secara tepat agar tidak berpengaruh terhadap mutunya.
  - e) Pada label baku perbandingan hendaklah dicantumkan kadar, tanggal pembuatan, tanggal kadaluarsa, tanggal pertama kali tutup wadahnya dibuka dan bila perlu kondisi penyimpanannya.
- 7.10 Bila perlu, tanggal penerimaan tiap bahan yang digunakan untuk kegiatan pengujian (misal, pereaksi dan baku perbandingan) hendaklah tercantum pada wadahnya. Instruksi penggunaan dan penyimpanan hendaklah diikuti. Dalam hal tertentu perlu dilakukan uji identifikasi dan/atau pengujian lain untuk bahan pereaksi pada waktu diterima atau sebelum digunakan.

7.11 Hewan yang digunakan untuk pengujian komponen, bahan atau produk, hendaklah, bila perlu, dikarantina sebelum digunakan. Hewan tersebut hendaklah dipelihara 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.

#### **DOKUMENTASI**

7.12 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 pengambilan sampel;
- prosedur dan catatan pengujian (termasuk lembar kerja analisis dan/atau buku catatan laboratorium);
- laporan dan/atau sertifikat analisis;
- data pemantauan lingkungan, bila diperlukan;
- catatan validasi metode analisis, bila diperlukan; dan
- prosedur dan catatan kalibrasi instrumen serta perawatan peralatan.

7.13 Revisi berkala terhadap spesifikasi diperlukan untuk memenuhi persyaratan yang diuraikan di dalam edisi farmakope nasional terakhir atau kompendial resmi lain.

7.14 Semua dokumentasi Pengawasan Mutu yang terkait dengan catatan bets hendaklah disimpan sampai satu tahun setelah tanggal daluwarsa bets yang bersangkutan.

7.15 Untuk beberapa jenis data (misalnya hasil uji analisis, hasil nyata, pemantauan lingkungan) hendaklah dibuat sedemikian rupa untuk memungkinkan pelaksanaan evaluasi tren.

7.16 Di samping informasi yang merupakan bagian dari catatan bets, data asli lain seperti buku catatan laboratorium dan/atau rekaman hendaklah disimpan dan tersedia.

#### **PENGAMBILAN SAMPEL**

7.17 Pengambilan sampel merupakan kegiatan penting di mana hanya sebagian kecil saja dari satu bets yang diambil. Keabsahan kesimpulan secara keseluruhan tidak dapat didasarkan pada pengujian yang dilakukan terhadap sampel yang tidak mewakili satu bets. Oleh karena itu cara pengambilan sampel yang benar adalah bagian yang penting dari sistem Pemastian Mutu.

7.18 Pengambilan sampel hendaklah dilaksanakan 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;
- instruksi pembersihan dan penyimpanan alat pengambil sampel.

7.19 Wadah sampel hendaklah diberi label yang menjelaskan isinya, disertai nomor bets, tanggal pengambilan sampel dan wadah yang diambil sampelnya.

7.20 Sampel pembanding hendaklah mewakili bets bahan atau produk yang sampelnya diambil. Sampel lain dapat diambil untuk memantau bagian proses dengan kondisi yang terberat (misalnya, awal atau akhir suatu proses).

7.21 Sampel pembanding tiap bets produk akhir hendaklah disimpan sampai satu tahun pasca tanggal daluwarsa. Produk akhir hendaklah disimpan dalam kemasan akhir dan dalam kondisi yang direkomendasikan. Sampel bahan awal (di luar bahan pelarut, gas dan air) hendaklah disimpan selama paling sedikit dua tahun pasca pelulusan produk terkait bila stabilitasnya mengizinkan. Periode waktu ini dapat diperpendek apabila stabilitasnya lebih singkat, sesuai spesifikasinya yang relevan. Jumlah sampel pertinggal bahan dan produk hendaklah cukup untuk memungkinkan pelaksanaan minimal satu pengujian ulang lengkap.

(Lihat juga Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal)

#### **Bahan Awal**

7.22 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.

7.23 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;
- 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;
- 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;
- b) bahan awal digunakan untuk produk parenteral.

### **Bahan Pengemas**

7.24 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**

7.25 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.

7.26 Semua alat pengambil sampel dan wadah sampel hendaklah terbuat dari bahan yang inert dan dijaga kebersihannya.

7.27 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.

7.28 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.

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

7.30 Pada saat pengambilan sampel hendaklah dilakukan pencegahan agar tidak terjadi pencemaran atau kecampurbauran 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.

7.31 Sampel Pembanding dan Sampel Pertiinggal.

Lihat juga Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertiinggal

#### **PENGUJIAN**

7.32 Metode analisis hendaklah divalidasi. Semua kegiatan pengujian yang diuraikan dalam izin edar obat hendaklah dilaksanakan menurut metode yang disetujui.

7.33 Hasil pengujian yang diperoleh hendaklah dicatat dan dicek untuk memastikan bahwa masing-masing konsisten satu dengan yang lain. Semua kalkulasi hendaklah diperiksa dengan kritis.

7.34 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 orang yang melaksanakan pengujian;
- g) paraf orang yang melakukan verifikasi terhadap pengujian dan kalkulasi, di mana perlu;
- h) pernyataan pelulusan atau penolakan (atau keputusan status lain) yang jelas dan tanda tangan orang yang bertanggung jawab yang dilengkapi dengan tanggal.

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

7.36 Hasil uji di luar spesifikasi (HULS), yang diperoleh selama pengujian bahan atau produk, hendaklah diselidiki menurut prosedur yang disetujui. Catatannya hendaklah disimpan.

#### **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 7.22)

#### **Produk Jadi**

7.39 Untuk tiap betas produk jadi, hendaklah dilakukan pengujian (di 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 mencemari produk yang sedang diproses; dan
- d) pemantauan cemaran 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 ON-GOING**

7.46 Setelah dipasarkan, stabilitas produk jadi 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 *on-going* adalah untuk memantau produk selama masa edar dan untuk menentukan bahwa produk tetap, atau dapat diperkirakan akan tetap, memenuhi spesifikasinya selama dijaga dalam kondisi penyimpanan yang tertera pada label.
- 7.48 Hal ini berlaku bagi produk 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 pascarekonstitusi dilakukan selama pengembangan produk dan tidak memerlukan pemantauan yang berbasis *on-going*. Namun, apabila relevan, stabilitas produk pascarekonstitusi dapat juga dipantau.
- 7.49 Program stabilitas *on-going* 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 *on-going* (antara lain *stability chamber*) hendaklah dikualifikasi dan dirawat menurut aturan umum yang tertera pada Bab 3 Bangunan dan Fasilitas serta Bab 12 Kualifikasi dan Validasi.
- 7.50 Protokol untuk program stabilitas *on-going* hendaklah menjangkau akhir masa edar dan hendaklah meliputi, namun tidak terbatas pada, parameter berikut:
- jumlah bets per kekuatan dan per ukuran bets 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);
  - uraian kondisi penyimpanan (hendaklah menggunakan kondisi menurut standar ICH untuk pengujian jangka panjang yang konsisten dengan penandaan produk); dan
  - parameter lain yang berlaku spesifik bagi produk.
- 7.51 Protokol untuk program stabilitas *on-going* dapat berbeda dengan protokol untuk studi stabilitas jangka panjang awal yang diajukan dalam dokumen izin edar, apabila hal ini dijustifikasi dan didokumentasi dalam protokol (misal, frekuensi pengujian, atau ketika pemutakhiran rekomendasi ICH).
- 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 *on-going* akan memerlukan pengujian yang menggunakan hewan dan tidak tersedia alternatif yang sesuai, teknik



yang tervalidasi tersedia, frekuensi pengujian dapat mempertimbangkan 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 *on-going*. Misal, suatu studi stabilitas *on-going* 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 *on-going* hendaklah dapat diakses oleh personil kunci dan, terutama, kepala bagian Pemastian Mutu. 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, hendaklah dilaporkan kepada Badan POM. Dampak yang mungkin ada terhadap bets yang telah berada di pasaran hendaklah dipertimbangkan sesuai Bab 9 Penanganan Keluhan terhadap Produk dan Penarikan Kembali Produk, dan dikonsultasikan dengan Badan POM.

7.56 Suatu rangkuman dari seluruh data yang dihasilkan, termasuk semua kesimpulan dari program, hendaklah dibuat tertulis dan disimpan. Rangkuman hendaklah selalu siap untuk ditinjau secara berkala.

## **BAB 8**

### **INSPEKSI DIRI, AUDIT MUTU DAN AUDIT & PERSETUJUAN PEMASOK**

#### **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 obyektif.

Inspeksi diri hendaklah dilakukan secara rutin dan, di samping itu, pada situasi khusus, misalnya dalam hal terjadi penarikan kembali obat jadi atau terjadi penolakan yang berulang. Semua saran untuk tindakan perbaikan supaya 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:

- Personalia;
- Bangunan termasuk fasilitas untuk personil;
- Perawatan bangunan dan peralatan;
- Penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan obat jadi;
- Peralatan;
- Pengolahan dan pengawasan selama-proses;
- Pengawasan Mutu;
- Dokumentasi;
- Sanitasi dan higiene;
- Program validasi dan revalidasi;
- Kalibrasi alat atau sistem pengukuran;
- Prosedur penarikan kembali 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 personil (-personil) 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 inspeksi dan, bila memungkinkan,

➤ 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 Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak).

#### **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 ditinjau 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 teratur.

## **BAB 9**

### **PENANGANAN KELUHAN TERHADAP PRODUK DAN PENARIKAN KEMBALI PRODUK**

#### **PRINSIP**

Semua keluhan dan informasi lain yang berkaitan dengan kemungkinan terjadi kerusakan obat harus dikaji dengan teliti sesuai dengan prosedur tertulis.

Untuk menangani semua kasus yang mendesak, hendaklah disusun suatu sistem, bila perlu mencakup penarikan kembali produk yang diketahui atau diduga cacat dari peredaran secara cepat dan efektif.

#### **KELUHAN**

- 9.1 Hendaklah ditunjuk personil yang bertanggung jawab untuk menangani keluhan dan memutuskan tindakan yang hendak dilakukan bersama staf yang memadai untuk membantunya. Apabila personil tersebut bukan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), maka ia hendaklah memahami cara penanganan seluruh keluhan, penyelidikan atau penarikan kembali produk.
- 9.2 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang merinci penyelidikan, evaluasi, tindak lanjut yang sesuai, termasuk pertimbangan untuk penarikan kembali produk, dalam menanggapi keluhan terhadap obat yang diduga cacat.
- 9.3 Penanganan keluhan dan laporan suatu produk termasuk hasil evaluasi dari penyelidikan serta tindak lanjut yang dilakukan hendaklah dicatat dan dilaporkan kepada manajemen atau bagian yang terkait.
- 9.4 Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk menetapkan apakah keluhan disebabkan oleh pemalsuan.
- 9.5 Tiap keluhan yang menyangkut kerusakan produk hendaklah dicatat yang mencakup rincian mengenai asal-usul keluhan dan diselidiki secara menyeluruh dan mendalam. Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah dilibatkan dalam pengkajian masalah tersebut.
- 9.6 Jika produk pada suatu bets ditemukan atau diduga cacat, maka hendaklah dipertimbangkan untuk memeriksa bets lain untuk memastikan apakah bets lain juga terpengaruh. Khusus bets yang mengandung hasil pengolahan ulang dari bets yang cacat hendaklah diselidiki.
- 9.7 Setelah melakukan penyelidikan dan evaluasi terhadap laporan dan keluhan mengenai suatu produk hendaklah dilakukan tindak lanjut. Tindak lanjut ini mencakup:
  - tindakan perbaikan bila diperlukan;
  - penarikan kembali satu bets atau seluruh produk akhir yang bersangkutan; dan
  - tindakan lain yang tepat.

- 9.8 Catatan keluhan hendaklah dikaji secara berkala untuk mengidentifikasi hal yang spesifik atau masalah yang berulang terjadi, yang memerlukan perhatian dan kemungkinan penarikan kembali produk dari peredaran.
- 9.9 Badan POM hendaklah diberitahukan apabila industri farmasi mempertimbangkan tindakan yang terkait dengan kemungkinan kesalahan pembuatan, kerusakan produk, pemalsuan atau segala hal lain yang serius mengenai mutu produk.

**PENARIKAN KEMBALI PRODUK**

- 9.10 Hendaklah ditunjuk personil yang bertanggung jawab untuk melaksanakan dan mengoordinasikan penarikan kembali produk dan hendaklah ditunjang oleh staf yang memadai untuk menangani semua aspek penarikan kembali sesuai dengan tingkat urgensinya. Personil tersebut hendaklah independen terhadap bagian penjualan dan pemasaran. Jika personil ini bukan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), maka ia hendaklah memahami segala operasi penarikan kembali.
- 9.11 Hendaklah tersedia prosedur tertulis, yang diperiksa secara berkala dan dimutakhirkan jika perlu, untuk mengatur segala tindakan penarikan kembali.
- 9.12 Operasi penarikan kembali hendaklah mampu untuk dilakukan segera dan tiap saat.
- 9.13 Pelaksanaan Penarikan Kembali
- a) Tindakan penarikan kembali produk hendaklah dilakukan segera setelah diketahui ada produk yang cacat mutu atau diterima laporan mengenai reaksi yang merugikan;
  - b) Pemakaian produk yang berisiko tinggi terhadap kesehatan, hendaklah dihentikan dengan cara embargo yang dilanjutkan dengan penarikan kembali dengan segera. Penarikan kembali hendaklah menjangkau sampai tingkat konsumen;
  - c) Sistem dokumentasi penarikan kembali produk di industri farmasi, hendaklah menjamin bahwa embargo dan penarikan kembali dilaksanakan secara cepat, efektif dan tuntas; dan
  - d) Pedoman dan prosedur penarikan kembali terhadap produk hendaklah dibuat untuk memungkinkan embargo dan penarikan kembali dapat dilakukan dengan cepat dan efektif dari seluruh mata rantai distribusi.
- 9.14 Catatan dan laporan termasuk hasil tindakan embargo dan penarikan kembali produk hendaklah didokumentasikan dengan baik.
- 9.15 Otoritas pengawas obat negara ke mana produk didistribusikan hendaklah diinformasikan segera apabila akan dilakukan penarikan kembali karena cacat atau dugaan cacat.
- 9.16 Catatan distribusi hendaklah tersedia untuk digunakan oleh personil (-personil) yang bertanggung jawab terhadap penarikan kembali. 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 dan sampel medis.

- 9.17 Produk yang ditarik kembali hendaklah diberi identifikasi dan disimpan terpisah di area yang aman sementara menunggu keputusan terhadap produk tersebut.
- 9.18 Perkembangan proses penarikan kembali hendaklah dicatat dan dibuat laporan akhir, termasuk hasil rekonsiliasi antara jumlah produk yang dikirim dan yang ditemukan kembali.
- 9.19 Efektivitas penyelenggaraan penarikan kembali hendaklah dievaluasi dari waktu ke waktu.

## **BAB 10** **DOKUMENTASI**

### **PRINSIP**

Dokumentasi adalah bagian dari sistem informasi manajemen dan dokumentasi yang baik merupakan bagian yang esensial dari pemastian mutu. Dokumentasi yang jelas adalah fundamental untuk memastikan bahwa tiap personil menerima uraian tugas yang relevan secara jelas dan rinci sehingga memperkecil risiko terjadi salah tafsir dan kekeliruan yang biasanya timbul karena hanya mengandalkan komunikasi lisan. Spesifikasi, Dokumen Produksi Induk/Formula Pembuatan, prosedur, metode dan instruksi, laporan dan catatan harus bebas dari kekeliruan dan tersedia secara tertulis. Keterbacaan dokumen adalah sangat penting.

### **UMUM**

- 10.1 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, Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk (Formula Pembuatan, Instruksi Pengolahan dan Instruksi Pengemasan) menyatakan seluruh bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan serta menguraikan semua operasi pengolahan dan pengemasan.  
Prosedur berisi cara untuk melaksanakan operasi tertentu, misalnya pembersihan, berpakaian, pengendalian lingkungan, pengambilan sampel, pengujian, dan pengoperasian peralatan.  
Catatan menyajikan riwayat tiap bets produk, termasuk distribusinya dan semua keadaan yang relevan yang berpengaruh pada mutu produk akhir.
- 10.2 Dokumen hendaklah didesain, disiapkan, dikaji dan didistribusikan dengan cermat. Bagian dokumen pembuatan dan hendaklah sesuai dengan dokumen persetujuan izin edar yang relevan.
- 10.3 Dokumen hendaklah disetujui, ditandatangani dan diberi tanggal oleh personil yang sesuai dan diberi wewenang.
- 10.4 Isi dokumen hendaklah tidak bermakna ganda; judul, sifat dan tujuannya hendaklah dinyatakan dengan jelas. Penampilan dokumen hendaklah dibuat rapi dan mudah dicek. Dokumen hasil reproduksi hendaklah jelas dan terbaca. Reproduksi dokumen kerja dari dokumen induk tidak boleh menimbulkan kekeliruan yang disebabkan proses reproduksi.
- 10.5 Dokumen hendaklah dikaji ulang secara berkala dan dijaga agar selalu mutakhir. Bila suatu dokumen direvisi, hendaklah dijalankan suatu sistem untuk menghindarkan penggunaan dokumen yang sudah tidak berlaku secara tidak sengaja.
- 10.6 Dokumen hendaklah tidak dituliskan; namun, bila dokumen memerlukan pencatatan data, maka pencatatan ini hendaklah ditulis-

tangan dengan jelas, terbaca, dan tidak dapat dihapus. Hendaklah disediakan ruang yang cukup untuk mencatat data.

- 10.7 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. Pencatatan hendaklah dibuat atau dilengkapi pada tiap langkah yang dilakukan dan sedemikian rupa sehingga semua aktivitas yang signifikan mengenai pembuatan obat dapat ditelusuri. Catatan pembuatan hendaklah disimpan selama paling sedikit satu tahun setelah tanggal daluwarsa produk jadi.
- 10.8 Data dapat dicatat dengan menggunakan sistem pengolahan data elektronik, cara fotografis atau cara lain yang dapat diandalkan, namun prosedur rinci berkaitan dengan sistem yang digunakan hendaklah tersedia, dan akurasi catatan hendaklah dicek. Apabila dokumentasi dikelola dengan menggunakan metode pengolahan data elektronik, hanya personil yang diberi wewenang boleh mengentri atau memodifikasi data dalam komputer dan hendaklah perubahan dan penghapusannya dicatat; akses hendaklah dibatasi dengan menggunakan kata sandi (*password*) atau dengan cara lain, dan hasil entri dari data kritis hendaklah dicek secara independen. Catatan beta yang disimpan secara elektronik hendaklah dilindungi dengan transfer pendukung (*back-up transfer*) menggunakan pita magnet, mikrofilm, kertas atau cara lain. Adalah sangat penting bahwa data selalu tersedia selama kurun waktu penyimpanan.

## **DOKUMEN YANG DIPERLUKAN**

### **Spesifikasi**

- 10.9 Hendaklah tersedia spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi yang disahkan dengan benar dan diberi tanggal; di mana perlu, hendaklah juga tersedia spesifikasi bagi produk antara dan produk ruahan.

### **Spesifikasi Bahan Awal**

- 10.10 Spesifikasi bahan awal hendaklah mencakup, di mana diperlukan:
- a) deskripsi bahan, termasuk:
    - nama yang ditentukan dan kode referen (kode produk) internal;
    - rujukan monografi farmakope, bila ada;
    - pemasok yang disetujui dan, bila mungkin, produsen bahan;
    - standar mikrobiologis, bila ada;
  - b) petunjuk pengambilan sampel dan pengujian atau prosedur rujukan;
  - c) persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas penerimaan;
  - d) kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan; dan
  - e) batas waktu penyimpanan sebelum dilakukan pengujian kembali.

### **Spesifikasi Bahan Pengemas**

- 10.11 Spesifikasi bahan pengemas hendaklah mencakup, di mana diperlukan:
- a) deskripsi bahan, termasuk



- nama yang ditentukan dan kode referen (kode produk) internal;
  - rujukan monografi farmakope, bila ada;
  - pemasok yang disetujui dan, bila mungkin, produsen bahan;
  - standar mikrobiologis, bila ada;
  - spesimen bahan pengemas cetak, termasuk warna;
- b) petunjuk pengambilan sampel dan pengujian atau prosedur rujukan;
  - c) persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas penerimaan;
  - d) kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan; dan
  - e) batas waktu penyimpanan sebelum dilakukan pengujian kembali.

**Spesifikasi Produk Antara dan Produk Ruahan**

10.12 Spesifikasi produk antara dan produk ruahan hendaklah tersedia, apabila produk tersebut dibeli atau dikirim, atau apabila data dari produk antara digunakan untuk mengevaluasi produk jadi. Spesifikasi hendaklah mirip dengan spesifikasi bahan awal atau produk jadi, sesuai keperluan.

**Spesifikasi Produk Jadi**

10.13 Spesifikasi produk jadi hendaklah mencakup:

- a) nama produk yang ditentukan dan kode referen (kode produk);
- b) formula/komposisi atau rujukan;
- c) deskripsi bentuk sediaan dan uraian mengenai kemasan, termasuk ukuran kemasan;
- d) petunjuk pengambilan sampel dan pengujian atau prosedur rujukan;
- e) persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas penerimaan;
- f) kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan khusus, bila diperlukan; dan
- g) masa edar/simpan.

**Dokumen Produksi**

10.14 Dokumen yang esensial dalam produksi adalah:

- a) Dokumen Produksi Induk yang berisi formula produksi dari suatu produk dalam bentuk sediaan dan kekuatan tertentu, tidak tergantung dari ukuran bets;
- b) Prosedur Produksi Induk, terdiri dari Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk, yang masing-masing berisi prosedur pengolahan dan prosedur pengemasan yang rinci untuk suatu produk dengan bentuk sediaan, kekuatan dan ukuran bets spesifik. Prosedur Produksi Induk dipersyaratkan divalidasi sebelum mendapat pengesahan untuk digunakan; dan
- c) Catatan Produksi Bets, terdiri dari Catatan Pengolahan Bets dan Catatan Pengemasan Bets, yang merupakan reproduksi dari masing-masing Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk, dan berisi semua data dan informasi yang berkaitan dengan pelaksanaan produksi dari suatu bets produk. Kadang-kadang pada Catatan Produksi Bets, prosedur yang tertera dalam Prosedur Produksi Induk tidak lagi dicantumkan secara rinci.

**Dokumen Produksi Induk**

10.15 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.

#### **Prosedur Pengolahan Induk**

10.16 Prosedur Pengolahan Induk yang disahkan secara formal hendaklah tersedia untuk tiap produk dan ukuran bets yang akan dibuat. Prosedur Pengolahan Induk hendaklah mencakup:

- a) nama produk dengan kode referen produk yang merujuk pada spesifikasinya;
- b) deskripsi bentuk sediaan, kekuatan produk dan ukuran bets;
- c) daftar dari semua bahan awal yang harus digunakan, dengan menyebutkan masing-masing jumlahnya, dinyatakan dengan menggunakan nama dan referen (kode produk) yang khusus bagi bahan itu; hendaklah dicantumkan apabila ada bahan yang hilang selama proses;
- d) pernyataan mengenai hasil akhir yang diharapkan dengan batas penerimaan, dan bila perlu, tiap hasil antara yang relevan;
- e) pernyataan mengenai lokasi pengolahan dan peralatan utama yang harus digunakan;
- f) metode atau rujukan metode yang harus digunakan untuk mempersiapkan peralatan kritis (misalnya pembersihan, perakitan, kalibrasi, sterilisasi);
- g) instruksi rinci tahap proses (misalnya pemeriksaan bahan, perlakuan awal, urutan penambahan bahan, waktu pencampuran, suhu);
- h) instruksi untuk semua pengawasan selama-proses dengan batas penerimaannya;
- i) bila perlu, syarat penyimpanan produk ruahan; termasuk wadah, pelabelan dan kondisi penyimpanan khusus, di mana perlu; dan
- j) semua tindakan khusus yang harus diperhatikan.

#### **Prosedur Pengemasan Induk**

10.17 Prosedur Pengemasan Induk yang disahkan secara formal hendaklah tersedia untuk tiap produk dan ukuran bets serta ukuran dan jenis kemasan. Dokumen ini umumnya mencakup, atau merujuk, pada hal berikut:

- a) nama produk;
- b) deskripsi bentuk sediaan dan kekuatannya, di mana perlu;
- c) ukuran kemasan yang dinyatakan dalam angka, berat atau volume

- produk dalam wadah akhir;
- d) daftar lengkap semua bahan pengemas yang diperlukan untuk satu bets standar, termasuk jumlah, ukuran dan jenis bersama kode atau nomor referen yang berkaitan dengan spesifikasi tiap bahan pengemas;
- e) di mana sesuai, contoh atau reproduksi dari bahan pengemas cetak yang relevan dan spesimen yang menunjukkan tempat untuk mencetak nomor bets dan tanggal daluwarsa bets;
- f) tindakan khusus yang harus diperhatikan, termasuk pemeriksaan secara cermat area dan peralatan untuk memastikan kesiapan jalur (*line clearance*) sebelum kegiatan dimulai;
- g) uraian kegiatan pengemasan, termasuk segala kegiatan tambahan yang signifikan serta peralatan yang harus digunakan; dan
- h) pengawasan selama-proses yang rinci termasuk pengambilan sampel dan batas penerimaan.

#### **Catatan Pengolahan Bets**

10.18 Catatan Pengolahan Bets hendaklah tersedia untuk tiap bets yang diolah. Dokumen ini hendaklah dibuat berdasarkan bagian relevan dari Prosedur Pengolahan Induk yang berlaku. Metode pembuatan catatan ini hendaklah didesain untuk menghindari kesalahan transkripsi. Catatan hendaklah mencantumkan nomor bets yang sedang dibuat.

Sebelum suatu proses dimulai, hendaklah dilakukan pemeriksaan yang dicatat, bahwa peralatan dan tempat kerja telah bebas dari produk dan dokumen sebelumnya atau bahan yang tidak diperlukan untuk pengolahan yang direncanakan, serta peralatan bersih dan sesuai untuk penggunaannya.

Selama pengolahan, informasi sebagai berikut hendaklah dicatat pada saat tiap tindakan dilakukan dan - setelah lengkap - hendaklah catatan diberi tanggal dan ditandatangani dengan persetujuan dari personil yang bertanggung jawab untuk kegiatan pengolahan:

- a) nama produk;
- b) tanggal dan waktu dari permulaan, dari tahap antara yang signifikan dan dari penyelesaian pengolahan;
- c) nama personil yang bertanggung jawab untuk tiap tahap proses;
- d) paraf operator untuk berbagai langkah pengolahan yang signifikan dan, di mana perlu, paraf personil yang memeriksa tiap kegiatan ini (misalnya penimbangan);
- e) 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);
- f) semua kegiatan pengolahan atau kejadian yang relevan dan peralatan utama yang digunakan;
- g) catatan pengawasan selama-proses dan paraf personil yang melaksanakan serta hasil yang diperoleh;
- h) jumlah hasil produk yang diperoleh dari tahap pengolahan berbeda dan penting; dan
- i) catatan mengenai masalah khusus yang terjadi termasuk uraiannya dengan tanda tangan pengesahan untuk segala penyimpangan terhadap Prosedur Pengolahan Induk.

**Catatan Pengemasan Bets**

10.19 Catatan Pengemasan Bets hendaklah tersedia untuk tiap bets yang dikemas. Dokumen ini hendaklah dibuat berdasarkan bagian relevan dari Prosedur Pengemasan Induk yang berlaku dan metode pembuatan catatan ini hendaklah didesain untuk menghindari kesalahan transkripsi. Catatan hendaklah mencantumkan nomor bets dan jumlah produk jadi yang direncanakan akan diperoleh.

Sebelum suatu kegiatan pengemasan dimulai, hendaklah dilakukan pemeriksaan yang dicatat, bahwa peralatan dan tempat kerja telah bebas dari produk dan dokumen sebelumnya atau bahan yang tidak diperlukan untuk pengemasan yang direncanakan, serta peralatan bersih dan sesuai untuk penggunaannya.

Selama pengemasan, informasi sebagai berikut hendaklah dicatat pada saat tiap tindakan dilakukan dan setelah lengkap hendaklah catatan diberi tanggal dan ditandatangani dengan persetujuan dari personil yang bertanggung jawab untuk kegiatan pengemasan:

- a) nama produk;
- b) tanggal dan waktu tiap kegiatan pengemasan;
- c) nama personil yang bertanggung jawab untuk melaksanakan kegiatan pengemasan;
- d) paraf operator dari berbagai langkah pengemasan yang signifikan;
- e) catatan pemeriksaan terhadap identitas dan konformitas dengan Prosedur Pengemasan Induk termasuk hasil pengawasan selama-proses;
- f) rincian kegiatan pengemasan yang dilakukan, termasuk referensi peralatan dan jalur pengemasan yang digunakan;
- g) apabila dimungkinkan, sampel bahan pengemas cetak yang digunakan, termasuk spesimen dari kodifikasi bets, pencetakan tanggal daluwarsa serta semua pencetakan tambahan;
- h) catatan mengenai masalah khusus yang terjadi termasuk uraiannya dengan tanda tangan pengesahan untuk semua penyimpangan terhadap Prosedur Pengemasan Induk; dan
- i) jumlah dan nomor referen atau identifikasi dari semua bahan pengemas cetak dan produk ruahan yang diserahkan, digunakan, dimusnahkan atau dikembalikan ke stok dan jumlah produk yang diperoleh untuk melakukan rekonsiliasi yang memadai.

**Prosedur dan Catatan****Penerimaan**

10.20 hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan penerimaan untuk tiap pengiriman tiap bahan awal, bahan pengemas primer dan bahan pengemas cetak.

10.21 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 pembuat;
- e) nomor bets atau referen pembuat;
- f) jumlah total dan jumlah wadah yang diterima;
- g) nomor bets yang diberikan setelah penerimaan; dan
- h) segala komentar yang relevan (misal, kondisi wadah saat diterima).

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

Pengambilan Sampel

- 10.23 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk pengambilan sampel yang mencakup personil yang diberi wewenang mengambil sampel, metode dan alat yang harus digunakan, jumlah yang harus diambil dan segala tindakan pengamanan yang harus diperhatikan untuk menghindari kontaminasi terhadap bahan atau segala penurunan mutu (lihat Bab 7 Pengawasan Mutu, Butir 7.17 – 7.31).

Pengujian

- 10.24 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 (lihat Bab 7 Pengawasan Mutu, Butir 7.32 – 7.36).

Lain-lain

- 10.25 Hendaklah tersedia prosedur pelulusan dan penolakan tertulis untuk bahan dan produk dan terutama pelulusan untuk penjualan produk jadi oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).
- 10.26 Catatan mengenai distribusi tiap bets produk hendaklah disimpan untuk memfasilitasi penarikan kembali bets bila perlu (lihat Bab 9 Penanganan Keluhan Terhadap Produk dan Penarikan Kembali Produk).
- 10.27 Hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan yang berkaitan mengenai tindakan yang harus diambil atau kesimpulan yang dicapai, di mana berlaku, untuk:
- validasi, misalnya proses, prosedur, prosedur analisis, sistem komputerisasi;
  - perakitan peralatan, kualifikasi dan kalibrasi;
  - perawatan, pembersihan dan sanitasi;
  - hal yang berkaitan dengan personil termasuk pelatihan, pakaian, hygiene;
  - pemantauan lingkungan;
  - pengendalian hama;
  - keluhan; dan
  - penarikan kembali produk.
- 10.28 Hendaklah tersedia prosedur pengoperasian yang jelas untuk peralatan utama pembuatan dan pengujian.
- 10.29 Hendaklah disediakan buku log untuk mencatat peralatan utama atau kritis, sesuai keperluan, semua kegiatan validasi, kalibrasi, perawatan, pembersihan dan perbaikan, termasuk tanggal, identitas personil yang melaksanakan kegiatan tersebut.
- 10.30 Pada buku log hendaklah juga dicatat dalam urutan kronologis penggunaan peralatan utama atau kritis dan area tempat produk diolah.

## **BAB 11**

### **PEMBUATAN DAN ANALISIS BERDASARKAN KONTRAK**

#### **PRINSIP**

Pembuatan dan analisis berdasarkan kontrak harus dibuat secara benar, disetujui dan dikendalikan untuk menghindarkan kesalahpahaman yang dapat menyebabkan produk atau pekerjaan dengan mutu yang tidak memuaskan. Kontrak tertulis antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak harus dibuat secara jelas yang menentukan tanggung jawab dan kewajiban masing-masing pihak. Kontrak harus menyatakan secara jelas prosedur pelulusan tiap bets produk untuk diedarkan yang menjadi tanggung jawab penuh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).

Catatan: Bab ini meliputi tanggung jawab industri farmasi terhadap Badan POM dalam hal pemberian izin edar dan pembuatan obat. Hal ini tidak dimaksudkan untuk memengaruhi tanggung jawab legal dari Penerima Kontrak dan Pemberi Kontrak terhadap konsumen.

#### **UMUM**

- 11.1 Hendaklah dibuat kontrak tertulis yang meliputi pembuatan dan/atau analisis obat yang dikontrakkan dan semua pengaturan teknis terkait.
- 11.2 Semua pengaturan untuk pembuatan dan analisis berdasarkan kontrak termasuk usul perubahan dalam pengaturan teknis atau pengaturan lain hendaklah sesuai dengan izin edar untuk produk bersangkutan.
- 11.3 Dalam hal analisis berdasarkan kontrak, pelulusan akhir harus diberikan oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) Pemberi Kontrak.

#### **PEMBERI KONTRAK**

- 11.4 Pemberi Kontrak bertanggung jawab untuk menilai kompetensi Penerima Kontrak dalam melaksanakan pekerjaan atau pengujian yang diperlukan dan memastikan bahwa prinsip dan pedoman CPOB diikuti.
- 11.5 Pemberi Kontrak hendaklah menyediakan semua informasi yang diperlukan kepada Penerima Kontrak untuk melaksanakan pekerjaan kontrak secara benar sesuai izin edar dan persyaratan legal lain. Pemberi Kontrak hendaklah memastikan bahwa Penerima Kontrak memahami sepenuhnya masalah yang berkaitan dengan produk atau pekerjaan atau pengujian yang dapat membahayakan gedung, peralatan, personil, bahan atau produk lain.
- 11.6 Pemberi Kontrak hendaklah memastikan bahwa semua produk yang diproses dan bahan yang dikirimkan oleh Penerima Kontrak memenuhi spesifikasi yang ditetapkan atau produk telah diluluskan oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu)

**PENERIMA KONTRAK**

- 11.7 Penerima Kontrak harus mempunyai gedung dan peralatan yang cukup, pengetahuan dan pengalaman, dan personil yang kompeten untuk melakukan pekerjaan yang diberikan oleh Pemberi Kontrak dengan memuaskan. Pembuatan obat berdasarkan kontrak hanya dapat dilakukan oleh industri farmasi yang memiliki sertifikat CPOB yang diterbitkan oleh Badan POM.
- 11.8 Penerima Kontrak hendaklah memastikan bahwa semua produk dan bahan yang diterima sesuai dengan tujuan penggunaannya.
- 11.9 Penerima Kontrak hendaklah tidak mengalihkan pekerjaan atau pengujian apa pun yang dipercayakan kepadanya sesuai kontrak kepada pihak ketiga, tanpa terlebih dahulu dievaluasi dan disetujui oleh Pemberi Kontrak. Pengaturan antara Penerima Kontrak dan pihak ketiga mana pun hendaklah memastikan bahwa informasi pembuatan dan analisis disediakan kepada pihak ketiga dengan cara yang sama seperti yang dilakukan pada awalnya antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak.
- 11.10 Penerima Kontrak hendaklah membatasi diri dari segala aktifitas yang dapat berpengaruh buruk pada mutu produk yang dibuat dan/atau dianalisis untuk Pemberi Kontrak.

**KONTRAK**

- 11.11 Kontrak hendaklah dibuat antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak dengan menetapkan tanggung jawab masing-masing pihak yang berhubungan dengan produksi dan pengendalian mutu produk. Aspek teknis dari kontrak hendaklah dibuat oleh personil yang kompeten yang mempunyai pengetahuan yang sesuai di bidang teknologi farmasi, analisis dan Cara Pembuatan Obat yang Baik. Semua pengaturan pembuatan dan analisis harus sesuai dengan izin edar dan disetujui oleh kedua belah pihak.
- 11.12 Kontrak hendaklah menyatakan secara jelas prosedur pelulusan tiap bets produk untuk diedarkan dan memastikan bahwa tiap bets telah dibuat dan diperiksa pemenuhannya terhadap persyaratan izin edar yang menjadi tanggung jawab penuh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).
- 11.13 Kontrak hendaklah menguraikan secara jelas penanggung jawab pengadaan, pengujian dan pelulusan bahan, produksi dan pengendalian mutu, termasuk pengawasan selama-proses, dan penanggung jawab pengambilan sampel dan fungsi analisis. Dalam hal analisis berdasarkan kontrak, kontrak hendaklah menyatakan apakah Penerima Kontrak mengambil atau tidak mengambil sampel di sarana pembuat obat.
- 11.14 Catatan pembuatan, analisis dan distribusi, serta sampel pertinggal hendaklah disimpan oleh, atau disediakan untuk, Pemberi Kontrak. Semua catatan yang relevan untuk penilaian mutu produk, bila terjadi keluhan atau cacat produk, harus dapat diakses dan ditetapkan dalam prosedur penanganan produk cacat dan penarikan kembali obat yang dibuat oleh Pemberi Kontrak.

- 11.15 Kontrak hendaklah memuat izin Pemberi Kontrak untuk menginspeksi sarana Penerima Kontrak.
- 11.16 Dalam hal analisis berdasarkan kontrak, Penerima Kontrak hendaklah memahami bahwa dia merupakan subjek untuk diinspeksi oleh Badan POM.
- 11.17 Kontrak hendaklah menguraikan penanganan bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan ruahan, dan produk jadi bila bahan atau produk tersebut ditolak. Kontrak hendaklah juga menguraikan prosedur yang harus diikuti bila analisis berdasarkan kontrak menunjukkan bahwa produk yang diuji harus ditolak.



## **BAB 12**

### **KUALIFIKASI DAN VALIDASI**

#### **PRINSIP**

Bab ini menguraikan prinsip kualifikasi dan validasi yang dilakukan di industri farmasi. CPOB mensyaratkan industri farmasi untuk mengidentifikasi validasi yang perlu dilakukan sebagai bukti pengendalian terhadap aspek kritis dari kegiatan yang dilakukan. Perubahan signifikan terhadap fasilitas, peralatan dan proses yang dapat memengaruhi mutu produk hendaklah divalidasi. Pendekatan dengan kajian risiko hendaklah digunakan untuk menentukan ruang lingkup dan cakupan validasi.

#### **PERENCANAAN VALIDASI**

- 12.1 Seluruh kegiatan validasi hendaklah direncanakan. Unsur utama program validasi hendaklah dirinci dengan jelas dan didokumentasikan di dalam Rencana Induk Validasi (RIV) atau dokumen setara.
- 12.2 RIV hendaklah merupakan dokumen yang singkat, tepat dan jelas.
- 12.3 RIV hendaklah mencakup sekurang-kurangnya data sebagai berikut:
  - kebijakan validasi;
  - struktur organisasi kegiatan validasi;
  - ringkasan fasilitas, sistem, peralatan dan proses yang akan divalidasi;
  - format dokumen: format protokol dan laporan validasi, perencanaan dan jadwal pelaksanaan;
  - pengendalian perubahan; dan
  - acuan dokumen yang digunakan.
- 12.4 RIV terpisah mungkin diperlukan untuk suatu proyek besar.

#### **DOKUMENTASI**

- 12.5 Protokol validasi tertulis hendaklah dibuat untuk merinci kualifikasi dan validasi yang akan dilakukan. Protokol hendaklah dikaji dan disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu). Protokol validasi hendaklah merinci langkah kritis dan kriteria penerimaan.
- 12.6 hendaklah dibuat laporan yang mengacu pada protokol kualifikasi dan/atau protokol validasi dan memuat ringkasan hasil yang diperoleh, tanggapan terhadap penyimpangan yang terjadi, kesimpulan dan rekomendasi perbaikan. Tiap perubahan terhadap rencana yang ditetapkan dalam protokol hendaklah didokumentasikan dengan pertimbangan yang sesuai.
- 12.7 Setelah kualifikasi selesai dilaksanakan, hendaklah diberikan persetujuan tertulis untuk dapat melaksanakan tahap kualifikasi dan validasi selanjutnya.

**KUALIFIKASI****Kualifikasi Desain (KD)**

12.8 Kualifikasi Desain (KD) adalah unsur pertama dalam melakukan validasi terhadap fasilitas, sistem atau peralatan baru.

12.9 Desain hendaklah memenuhi ketentuan CPOB dan didokumentasikan.

**Kualifikasi Instalasi (KI)**

12.10 Kualifikasi Instalasi (KI) hendaklah dilakukan terhadap fasilitas, sistem dan peralatan baru atau yang dimodifikasi.

12.11 KI hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:

- a) instalasi peralatan, pipa dan sarana penunjang dan instrumentasi hendaklah sesuai dengan spesifikasi dan gambar teknik yang didesain;
- b) pengumpulan dan penyusunan dokumen pengoperasian dan perawatan peralatan dari pemasok;
- c) ketentuan dan persyaratan kalibrasi; dan
- d) verifikasi bahan konstruksi.

**Kualifikasi Operasional (KO)**

12.12 KO hendaklah dilakukan setelah KI selesai dilaksanakan, dikaji dan disetujui.

12.13 KO hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:

- a) pengujian yang perlu dilakukan berdasarkan pengetahuan tentang proses, sistem dan peralatan; dan
- b) pengujian yang meliputi satu atau beberapa kondisi yang mencakup batas operasional atas dan bawah, sering dikenal sebagai kondisi terburuk (*worst case*).

12.14 Penyelesaian KO yang berhasil hendaklah mencakup finalisasi kalibrasi, prosedur operasional dan prosedur pembersihan, pelatihan operator dan persyaratan perawatan preventif. Setelah selesai KO maka pelulusan fasilitas, sistem dan peralatan dapat dilakukan secara formal.

**Kualifikasi Kinerja (KK)**

12.15 KK hendaklah dilakukan setelah KI dan KO selesai dilaksanakan, dikaji dan disetujui.

12.16 KK hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:

- a) pengujian dengan menggunakan bahan baku, bahan pengganti yang memenuhi spesifikasi atau produk simulasi yang dilakukan berdasarkan pengetahuan tentang proses, fasilitas, sistem dan peralatan;
- b) uji yang meliputi satu atau beberapa kondisi yang mencakup batas operasional atas dan bawah.

12.17 Meskipun KK diuraikan sebagai kegiatan terpisah, dalam beberapa kasus pelaksanaannya dapat disatukan dengan KO.

**Kualifikasi Fasilitas, Peralatan dan Sistem Terpasang yang telah Operasional**

12.18 Hendaklah tersedia bukti untuk mendukung dan memverifikasi parameter operasional dan batas variabel kritis pengoperasian alat. Selain itu, kalibrasi, prosedur pengoperasian, pembersihan, perawatan preventif serta prosedur dan catatan pelatihan operator hendaklah didokumentasikan.

**VALIDASI PROSES**

**Umum**

12.19 Ketentuan dan prinsip yang diuraikan dalam bab ini berlaku untuk pembuatan sediaan obat, yang mencakup validasi proses baru (*initial validation*), validasi bila terjadi perubahan proses dan validasi ulang.

12.20 Pada umumnya validasi proses dilakukan sebelum produk dipasarkan (validasi prospektif). Dalam keadaan tertentu, jika hal di atas tidak memungkinkan, validasi dapat juga dilakukan selama proses produksi rutin dilakukan (validasi konkuren). Proses yang sudah berjalan hendaklah juga divalidasi (validasi retrospektif).

12.21 Fasilitas, sistem dan peralatan yang digunakan hendaklah telah terkualifikasi dan metode analisis hendaklah divalidasi. Personil yang melakukan validasi hendaklah mendapat pelatihan yang sesuai.

12.22 Fasilitas, sistem, peralatan dan proses hendaklah dievaluasi secara berkala untuk verifikasi bahwa fasilitas, sistem, peralatan dan proses tersebut masih bekerja dengan baik.

**Validasi Prospektif**

12.23 Validasi prospektif hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:

- uraian singkat suatu proses;
- ringkasan tahap kritis proses pembuatan yang harus diinvestigasi;
- daftar peralatan/fasilitas yang digunakan termasuk alat ukur, pemantau dan pencatat serta status kalibrasinya;
- spesifikasi produk jadi untuk diluluskan;
- daftar metode analisis yang seharusnya;
- usul pengawasan selama-proses dan kriteria penerimaan;
- pengujian tambahan yang akan dilakukan termasuk kriteria penerimaan dan validasi metode analisisnya, bila diperlukan;
- pola pengambilan sampel (lokasi dan frekuensi);
- metode pencatatan dan evaluasi hasil;
- fungsi dan tanggung jawab; dan
- jadwal yang diusulkan;

- 12.24 Dengan menggunakan prosedur (termasuk komponen spesifik) yang telah ditetapkan, bets berurutan dapat diproduksi dalam kondisi rutin. Secara teoritis, jumlah proses produksi dan pengamatan yang dilakukan sudah cukup menggambarkan variasi dan menetapkan tren sehingga dapat memberikan data yang cukup untuk keperluan evaluasi. Secara umum, 3 (tiga) bets berurutan yang memenuhi parameter yang disetujui dapat diterima telah memenuhi persyaratan validasi proses.
- 12.25 Ukuran bets yang digunakan dalam proses validasi hendaklah sama dengan ukuran bets produksi yang direncanakan.
- 12.26 Jika bets validasi akan dipasarkan, kondisi pembuatannya hendaklah memenuhi ketentuan CPOB, hasil validasi tersebut hendaklah memenuhispesifikasi dan sesuai izin edar.

**Validasi Konkuren**

- 12.27 Dalam kondisi khusus, dimungkinkan tidak menyelesaikan program validasi sebelum produksi rutin dilaksanakan.
- 12.28 Keputusan untuk melakukan validasi konkuren harus dijustifikasi, didokumentasikan dan disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).
- 12.29 Persyaratan dokumentasi untuk validasi konkuren sama seperti validasi prospektif.

**Validasi Retrospektif**

- 12.30 Validasi retrospektif hanya dapat dilakukan untuk proses yang sudah mapan, namun tidak berlaku jika terjadi perubahan formula produk, prosedur pembuatan atau peralatan.
- 12.31 Validasi proses hendaklah didasarkan pada riwayat produk. Tahap validasi memerlukan pembuatan protokol khusus dan laporan hasil kajian data untuk mengambil kesimpulan dan memberikan rekomendasi.
- 12.32 Sumber data hendaklah mencakup, tetapi tidak terbatas pada Catatan Pengolahan Bets dan Catatan Pengemasan Bets, rekaman pengawasan proses, buku log perawatan alat, catatan penggantian personil, studi kapabilitas proses, data produk jadi termasuk catatan data tren dan hasil uji stabilitas.
- 12.33 Bets yang dipilih untuk validasi retrospektif hendaklah mewakili seluruh bets yang dibuat selama periode pengamatan, termasuk yang tidak memenuhi spesifikasi, dan hendaklah dalam jumlah yang cukup untuk menunjukkan konsistensi proses. Pengujian tambahan sampel pertinggal mungkin perlu untuk mendapatkan jumlah atau jenis data yang dibutuhkan untuk melakukan proses validasi retrospektif.
- 12.34 Pada umumnya, validasi retrospektif memerlukan data dari 10 (sepuluh) sampai 30 (tiga puluh) bets berurutan untuk menilai konsistensi proses, tapi jumlah bets yang lebih sedikit dimungkinkan bila dapat dijustifikasi.

#### **VALIDASI PEMBERSIHAN**

- 12.35 Validasi pembersihan hendaklah dilakukan untuk konfirmasi efektivitas prosedur pembersihan. Penentuan batas kandungan residu suatu produk, bahan pembersih dan pencemaran mikroba, secara rasional hendaklah didasarkan pada bahan yang terkait dengan proses pembersihan. Batas tersebut hendaklah dapat dicapai dan diverifikasi.
- 12.36 Hendaklah digunakan metode analisis tervalidasi yang memiliki kepekaan untuk mendeteksi residu atau cemaran. Batas deteksi masing-masing metode analisis hendaklah cukup peka untuk mendeteksi tingkat residu atau cemaran yang dapat diterima.
- 12.37 Biasanya validasi prosedur pembersihan dilakukan hanya untuk permukaan alat yang bersentuhan langsung dengan produk. Hendaklah dipertimbangkan juga untuk bagian alat yang tidak bersentuhan langsung dengan produk. Interval waktu antara penggunaan alat dan pembersihan hendaklah divalidasi demikian juga antara pembersihan dan penggunaan kembali. Hendaklah ditentukan metode dan interval pembersihan.
- 12.38 Prosedur pembersihan untuk produk dan proses yang serupa, dapat dipertimbangkan untuk memilih suatu rentang yang mewakili produk dan proses yang serupa. Studi validasi tunggal dapat dilakukan menggunakan pendekatan kondisi terburuk dengan memerhatikan isu kritis.
- 12.39 Validasi prosedur pembersihan hendaklah dilakukan tiga kali berurutan dengan hasil yang memenuhi syarat untuk membuktikan bahwa prosedur pembersihan tersebut telah tervalidasi.
- 12.40 "Uji sampai bersih" (*test until clean*) bukan merupakan pilihan untuk melakukan validasi prosedur pembersihan
- 12.41 Untuk produk yang beracun atau berbahaya dalam keadaan tertentu dapat disimulasikan dengan produk lain yang mempunyai sifat fisika-kimia yang sama

#### **VALIDASI METODE ANALISIS**

Tujuan validasi metode analisis adalah untuk menunjukkan bahwa metode analisis sesuai tujuan penggunaannya.

##### **Jenis Metode Analisis yang harus divalidasi**

- 12.42 Validasi metode analisis umumnya dilakukan terhadap 4 jenis:
- uji identifikasi;
  - uji kuantitatif kandungan impuritas (*impurity*);
  - uji batas impuritas; dan
  - uji kuantitatif zat aktif dalam sampel bahan aktif obat atau obat atau komponen tertentu dalam obat.
- 12.43 Metode analisis lain, seperti uji disolusi untuk obat atau penentuan ukuran partikel untuk bahan aktif obat, hendaklah juga divalidasi.

12.44 Uraian singkat mengenai jenis uji metode analisis adalah sebagai berikut:

- a) Uji identifikasi bertujuan untuk memastikan identitas analit dalam sampel. Uji ini biasanya dilakukan dengan membandingkan karakteristik sampel (misal: spektrum, profil kromatogram, reaksi kimia, dan lain-lain) terhadap baku pembandingan;
- b) Pengujian impuritas dapat dilakukan melalui uji kuantitatif atau uji batas impuritas dalam sampel. Masing-masing pengujian tersebut bertujuan merefleksikan secara tepat karakteristik kemurnian sampel. Karakteristik validasi yang lain diperlukan untuk uji kuantitatif dibanding untuk uji batas impuritas;
- c) Prosedur penetapan kadar bertujuan untuk menentukan kadar analit dalam sampel. Dalam hal ini penetapan kadar menunjukkan pengukuran komponen utama yang terkandung dalam bahan aktif obat. Untuk obat, karakteristik validasi yang serupa juga berlaku untuk penetapan kadar zat aktif atau komponen tertentu. Karakteristik validasi yang sama juga dapat dilakukan untuk penetapan kadar yang berkaitan dengan metode analisis lain (misal uji disolusi).

12.45 Tujuan prosedur analisis hendaklah jelas dan dimengerti karena hal ini akan menentukan karakteristik validasi yang perlu dievaluasi. Karakteristik validasi yang umumnya perlu diperhatikan adalah sebagai berikut:

- akurasi;
- presisi;
- ripitabilitas;
- intermediate *precision*;
- spesivitas;
- batas deteksi;
- batas kuantitasi;
- linearitas; dan
- rentang.

#### **PENGENDALIAN PERUBAHAN**

12.46 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang merinci langkah yang diambil jika ada usul perubahan terhadap bahan awal, komponen produk, peralatan proses, lingkungan kerja (atau pabrik), proses produksi atau pengujian ataupun perubahan yang berpengaruh terhadap mutu atau reproduktibilitas proses. Prosedur pengendalian perubahan hendaklah memastikan bahwa data pendukung cukup untuk menunjukkan bahwa proses perubahan yang diperbaiki akan menghasilkan suatu produk sesuai mutu yang diinginkan dan konsisten dengan spesifikasi yang telah ditetapkan.

12.47 Semua perubahan yang dapat memengaruhi mutu produk atau reproduktibilitas proses hendaklah secara resmi diajukan, didokumentasikan dan disetujui. Kemungkinan dampak perubahan fasilitas, sistem dan peralatan terhadap produk hendaklah dievaluasi, termasuk analisis risiko. Hendaklah ditentukan kebutuhan dan cakupan untuk melakukan kualifikasi dan validasi ulang.

**VALIDASI ULANG**

12.48 Fasilitas, sistem, peralatan dan proses termasuk proses pembersihan serta metode analisis hendaklah dievaluasi secara berkala untuk konfirmasi keabsahannya. Jika tidak ada perubahan yang signifikan terhadap status validasi, peninjauan dengan bukti bahwa fasilitas, sistem, peralatan, proses dan metode analisis memenuhi persyaratan yang ditetapkan akan kebutuhan revalidasi.

12.49 Validasi ulang mungkin diperlukan pada kondisi sebagai berikut:

- perubahan sintesis bahan aktif obat;
- perubahan komposisi produk jadi; dan
- perubahan prosedur analisis.

12.50 Tingkat validasi ulang yang diperlukan tergantung pada sifat perubahan. Perubahan tertentu lain mungkin juga memerlukan validasi ulang.

## **ANEKS 1**

### **PEMBUATAN PRODUK STERIL**

#### **PRINSIP**

Produk steril hendaklah dibuat dengan persyaratan khusus dengan tujuan memperkecil risiko pencemaran mikroba, partikulat dan pirogen, yang sangat tergantung dari ketrampilan, pelatihan dan sikap personil 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 personil dan/atau peralatan dan bahan. Area bersih hendaklah dijaga tingkat kebersihannya sesuai standard 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 pencemaran 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 personil. Kondisi “operasional” adalah kondisi di mana fasilitas dalam keadaan berjalan sesuai modus pengoperasian yang ditetapkan dengan sejumlah tertentu personil 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**

- 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 <sup>3</sup> 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

- Untuk tujuan klasifikasi zona Kelas A, perlu diambil sampel udara minimum 1 m<sup>3</sup> 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.
- 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.
- 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 rupasehingga 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 produksi, 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  $\geq 5,0$   $\mu$ m menjadi penting karena merupakan sarana untuk deteksi dini kegagalan. Partikel ukuran  $\geq 5 \mu$ m kadang-kadang dapat terdeteksi yang merupakan pembacaan semu, hal ini disebabkan oleh lonjakan listrik, *stray light*, kejadian tidak terdugadan lain-lain. Namun, pembacaan partikel dalam jumlah rendah yang terjadi secara berurutan ataupun terus-menerus merupakan indikasi kemungkinan terjadi pencemaran 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 personil, hendaklah dicapai segera setelah waktu pembersihan yang berkisar antara 15 – 20 menit (angka 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 hendaklah tidak memengaruhi kelas kebersihan yang dipersyaratkan.
18. Contoh kegiatan yang dapat dilakukan di berbagai kelas (lihat juga Butir 28 - 35):

Kelas	Contoh kegiatan untuk produk dengan sterilisasi akhir (lihat Butir 28 -30)
A	Pengisian produk, bila ada risiko di luar kebiasaan
C	Pembuatan larutan, bila ada risiko di luar kebiasaan. Pengisian produk
D	Pembuatan larutan dan penyiapan komponen untuk proses pengisian selanjutnya

Kelas	Contoh kegiatan pembuatan secara aseptis (lihat Butir 31 -35)
A	Pembuatan dan pengisian secara aseptis
C	Pembuatan larutan yang akan disaring
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 hendaklah tidak memengaruhi perlindungan zona. Hasil pemantauan hendaklah menjadi bahan

pertimbangan ketika melakukan pengkajian catatan bets dalam rangka pelulusan produk jadi. Permukaan tempat kerja dan personil 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

Kelas	Batas yang disarankan untuk cemaran mikroba (*)			
	Sampel udara <i>cfu/m<sup>3</sup></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 perbaikan.

#### **TEKNOLOGI ISOLATOR**

21. Penggunaan teknologi isolator dimaksudkan untuk memperkecil intervensi manusia pada area proses yang mungkin dapat mengakibatkan penurunan risiko pencemaran 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, serta
  - 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 cemaran mikroba dan partikulat. Bila ada risiko terhadap produk yang di luar kebiasaan yaitu karena cemaran 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 cemaran 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 personil 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. Personil 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 pencemaran mikrobiologis terhadap produk.

39. Semua personil (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 personil 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*) hendaklah tidak memasuki area produk-steril kecuali mematuhi prosedur masuk yang ketat dan rinci.
41. Standar higiene perorangan dan kebersihan yang tinggi adalah esensial. Personil yang terlibat dalam pembuatan produk steril hendaklah diinstruksikan untuk melaporkan semua kondisi kesehatan yang dapat menyebabkan penyebaran cemaran yang tidak normal jumlah dan jenisnya; pemeriksaan kesehatan secara berkala perlu dilakukan. Tindakan yang diambil terhadap personil yang dapat menimbulkan bahaya pencemaran mikrobiologis hendaklah diputuskan oleh personil kompeten yang ditunjuk.
42. Pakaian rumah dan pakaian kerja reguler hendaklah tidak dibawa masuk ke dalam kamar ganti pakaian yang berhubungan dengan ruang ber-Kelas B dan C. Untuk tiap personil 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 hendaklah tidak dipakai di area bersih.
45. Personil 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 personil yang berwenang yang boleh memasuki area bangunan dan fasilitas dengan akses terbatas.

#### **BANGUNAN DAN FASILITAS**

49. Semua bangunan dan fasilitas hendaklah, sedapat mungkin, didesain untuk mencegah personil, 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 hendaklah tidak ada bagian yang sukar dibersihkan dan lis yang menonjol, rak, lemari serta peralatan hendaklah dalam jumlah terbatas. Pintu hendaklah didesain untuk menghindarkan bagian yang tersembunyi dan sukar dibersihkan; pintu sorong hendaklah dihindarkan karena alasan tersebut.
52. *False ceilings* hendaklah disegel untuk mencegah pencemaran dari ruang di atasnya.



53. Pipa dan saluran serta sarana pendukung 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 cemaran mikrobiologis masuk.
55. Ruang ganti pakaian hendaklah hanya digunakan untuk personil 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 cemaran 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 hendaklah tidak 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, bertoksitas 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 pencemaran, misal perhatian hendaklah diberikan untuk memastikan bahwa aliran udara tidak menyebarkan partikel dari personil 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 personil berkeringat secara berlebihan dalam pakaian kerjanya.
62. Sistem mekanis atau elektris 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 hendaklah tidak 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 barrier 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 hendaklah tidak 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 hendaklah tidak digunakan untuk menggantikan disinfektan kimiawi.
72. Disinfektan dan detergen hendaklah dipantau terhadap cemaran 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. Lihat Bab 6 Butir 6.98.
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

pencemaran.

81. Sumber air, peralatan pengolahan air dan air hasil pengolahan hendaklah dipantau secara teratur terhadap pencemaran 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 pencemaran pada seluruh tahap pengolahan termasuk tahap sebelum proses sterilisasi.
84. Pembuatan produk yang berasal dari sumber mikrobiologis hendaklah tidak di proses atau di isi di area yang digunakan untuk pembuatan obat lain; namun, vaksin yang mengandung organism mati atau ekstrak bacterial dapat diisikan kedalam wadah-wadah, di dalam bangunan dan fasilitas yang sama dengan obat 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. Pencemaran yang terjadi sesekali pada pengisian dengan jumlah berapapun, mungkin merupakan indikasi pencemaran 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 menghindarkan penyebaran partikel dan mikroba secara berlebihan, kegiatan dalam area bersih, terutama saat berlangsung proses aseptis, hendaklah dibatasi dan gerakan personil hendaklah terkendali, hati-hati dan sistematis. Suhu dan kelembaban lingkungan hendaklah tidak tinggi sehingga mengganggu kenyamanan akibat sifat pakaian yang dikenakan.
- 92. Cemaran 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 mempertimbangkan 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 pencemaran 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 hendaklah tidak 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 pencemaran 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 mencemari 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 122 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 asbestos sama sekali tidak boleh digunakan.
138. Integritas filter yang telah disterilasi 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 hendaklah tidak digunakan lebih dari satu hari kerja kecuali telah divalidasi.
140. Filter hendaklah tidak 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 mencemari 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, misal 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 terkendali 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 betas 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 betas 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 se 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 Terapetik 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.

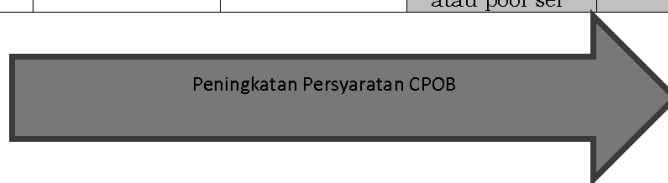
Dalam kasus tertentu, peraturan lain dapat berlaku untuk bahan awal produk biologi:

- 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 dirawat 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 terapan (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 transgenic induk dan bank transgenic kerja	Pengambilan, pemotongan, pencampuran, dan/ atau pengolahan awal	Isolasi, pemurnian dan modifikasi	Formulasi, Pengisian
5. Sumber tanaman: transgenik	Protein rekombinan, vaksin,	Bank transgenic induk dan	Penanaman, panen	Ekstraksi awal, isolasi,	Formulasi, pengisian

	alergen	bank transgenik kerja		pemurnian, modifikasi	
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 primer	Formulasi, pengisian
	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 pool sel	Isolasi sel, pemurnian kultur, kombinasi dengan komponen non-seluler	Formulasi, kombinasi, pengisian



## 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 cemaran 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



cemaran virus adventif (*adventitious viral contaminants*). Desain proses, peralatan, fasilitas, utilitas, 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 level *bioburden* tertentu atau harus steril. Untuk bahan biologi yang tidak bisa disterilkan (misal dengan filtrasi), pengolahan harus dilakukan secara aseptik untuk meminimalkan masuknya cemaran. 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 sesuai 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 ketentuan 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 personil dan material, 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. 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.

#### **PERSONIL**

2. Personil (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 periodik, yang spesifik terhadap produk yang dibuat dan terhadap tugas mereka, termasuk tindakan khusus untuk melindungi produk, personil dan lingkungan.
3. Personil 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 personil hendaklah dipertimbangkan dengan seksama. Jika diperlukan, personil yang terlibat dalam produksi, pemeliharaan, pengujian dan penanganan hewan (dan inspeksi) hendaklah divaksinasi dengan vaksin spesifik yang sesuai dan diperiksa kesehatannya secara reguler.
5. Personil 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 personil yang terlibat dengan organisme berbahaya.
6. Di mana diperlukan untuk meminimalkan potensi kontaminasi silang, pembatasan pergerakan semua personil (termasuk personil pengawasan mutu, pemeliharaan dan pembersihan) hendaklah dikendalikan atas dasar prinsip MRM. Secara umum, personil hendaklah tidak 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 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 cemaran. 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 pada saat pemilihan klasifikasi lingkungan kaskade dan pengendalian lain yang berhubungan.
9. Area produksi terdedikasi hendaklah digunakan untuk penanganan sel hidup yang mampu bertahan dalam lingkungan pembuatan, sampai inaktivasi. Area produksi terdedikasi 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 penerimaan 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 dimana 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 toxoid 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 terdedikasi 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 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 terus-menerus 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, bahan dapat disimpan di area produksi selama periode tertentu berdasarkan kriteria yang ditentukan seperti durasi pembuatan satu batch 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 pertinggal 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 haematopoietic 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 ketahanan/kehandalan 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 handal 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: Pedoman CPBBAOB 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, dapar dan bahan tambahan lainnya hendaklah didasarkan pada prinsip dan pedoman yang terkandung dalam bagian sesuai Aneks 1. 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 Penanggung jawab 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 produsen 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) Pengangkutan 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 produsen, lembaga penyedia jaringan, sponsor, pemegang izin edar) yang menjelaskan tanggung jawab masing-masing pihak, termasuk penanggung jawab 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 personil 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 cemaran. 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 terus-menerus 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 hendaklah tidak dikembalikan ke stok semula.
- PRINSIP KERJA**
50. Manajemen perubahan hendaklah secara periodik 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 dijaga 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 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 terus-menerus; 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, memindahkan 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 penerimaan, 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.

### **PENGAWASAN MUTU**

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 terlama 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 masa simpan 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 personil 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 masa simpan 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 personil yang ditunjuk hendaklah mencakup kondisi produksi, seluruh penyimpangan dari prosedur normal dan hasil analisis yang tersedia untuk diperiksa dan mendapatkan sertifikasi oleh Penanggung Jawab.
  - b) Penilaian pengujian analisis akhir dan informasi lain yang tersedia sebelum pengiriman produk akhir untuk sertifikasi produk akhir oleh Penanggung Jawab.
  - 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 Penanggung Jawab 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 pengiriman 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 kedalaman yang 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, dialysis, 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(ab')) 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 diinaktivasi hendaklah tidak 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 dijaga 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 impuritas lain 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')<sub>2</sub> 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 penerimaan 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 penerimaan hendaklah ditetapkan untuk bahan (misal protein inang) yang dapat mengganggu proses pemurnian. Hendaklah diverifikasi bahwa hasil berada dalam batas yang 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 petunjuk pada bagian ini. Untuk produk Terapi Gen berbasis sel, beberapa aspek dari pedoman bagian 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 personil (termasuk pengawasan mutu dan staf pemeliharaan) dan alur material, 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 genetika 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 persediaan 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:
- Kegiatan tersebut hendaklah dilakukan di fasilitas yang didedikasikan untuk kegiatan tersebut di mana tersedia pengaturan pembatasan penyebaran (*containment*) yang layak.
  - 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 genetika sampai mereka telah terbukti bebas dari kontaminasi vektor yang mampu bereplikasi (*replication-competent*).
  - Persyaratan ketertelusuran harus dijaga. Hendaklah tersedia definisi yang jelas mengenai bets, mulai dari sumber sel sampai wadah produk jadi.
  - 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 bagian B9 dapat digunakan.

- 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).
- Bila perangkat, termasuk perangkat yang dibuat khusus, dimasukkan sebagai bagian dari produk :
  - Hendaklah tersedia kesepakatan tertulis antara produsen 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.
  - Perjanjian teknis hendaklah juga mensyaratkan adanya pertukaran informasi tentang penyimpangan dalam pembuatan perangkat medis
- Karena sel somatik diperoleh dari manusia (autologus atau alogenic), 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.

### **ANEKS 3 PEMBUATAN GAS MEDISINAL**

#### **PRINSIP**

Aneks ini mengatur pembuatan gas medisinal di industri, yang merupakan proses industri khusus dan tidak lazim dilakukan oleh industri farmasi. Aneks ini tidak mencakup pembuatan dan penanganan gas medisinal di rumah sakit, yang harus memenuhi peraturan pemerintah. Meskipun demikian beberapa bagian yang relevan dari aneks ini dapat digunakan sebagai dasar kegiatan tersebut.

Pembuatan gas medisinal umumnya dilakukan dengan menggunakan sistem tertutup. Oleh karena itu pencemaran lingkungan terhadap produk kecil. Meskipun demikian risiko pencemaran silang dengan gas lain tetap ada.

Pembuatan gas medisinal hendaklah memenuhi persyaratan dasar CPOB, aneksnya yang sesuai, standar farmakope dan pedoman rinci berikut.

#### **PERSONALIA**

1. Personil yang bertanggung jawab meluluskan suatu batch hendaklah memiliki pengetahuan menyeluruh dan pengalaman praktis di bidang produksi serta pengendalian mutu gas medisinal.
2. Seluruh personil yang terlibat dalam pembuatan gas medisinal hendaklah memiliki pengetahuan cara pembuatan yang baik yang berhubungan dengan gas medisinal serta menyadari aspek penting yang kritis dan bahaya potensial bagi pasien pengguna produk yang berbentuk gas.

**BANGUNAN, FASILITAS DAN PERALATAN****Bangunan dan Fasilitas**

3. Gas medisinal hendaklah diisikan di daerah terpisah dari gas nonmedisinal dan tidak boleh terjadi pertukaran tabung di antara dua daerah ini. Dalam hal khusus, pengisian secara kampanye dapat dilakukan pada daerah yang sama dengan syarat dilakukan tindakan pencegahan khusus dan telah dilakukan validasi yang diperlukan.
4. Hendaklah tersedia ruangan dengan ukuran yang memadai untuk proses pembuatan, kegiatan pengujian dan penyimpanan untuk mencegah risiko kecampurbauran. Bangunan dan fasilitas hendaklah bersih dan rapi untuk memudahkan pelaksanaan pekerjaan dan penyimpanan yang sesuai.
5. Daerah pengisian hendaklah memiliki ukuran yang cukup dan tata letak yang tepat untuk memungkinkan :
  - a) pemberian batas pemisah bagi gas yang berbeda; dan
  - b) penandaan yang jelas serta pemisahan tabung kosong dan tabung dalam berbagai tahap proses (misalnya: “tunggu pengisian”, “telah diisi”, “karantina”, “diluluskan”, “ditolak”).Metode yang dipakai untuk mencapai berbagai tingkat pemisahan tergantung dari sifat, eksistensi dan kompleksitas seluruh kegiatan, tetapi pemisahan dengan penandaan pada lantai, partisi, penghalang dan tanda dapat digunakan atau dengan cara lain yang sesuai.

**Peralatan**

6. Seluruh peralatan yang digunakan dalam pembuatan dan analisis, di mana perlu, hendaklah dikualifikasi dan dikalibrasi secara berkala.
7. Perlu dipastikan untuk menjamin bahwa gas yang benar diisikan ke dalam tabung yang benar. Tidak boleh ada interkoneksi antara pipa gas yang berbeda, kecuali untuk proses pengisian otomatis yang tervalidasi. *Manifold* hendaklah dilengkapi dengan alat penghubung pengisian yang hanya cocok untuk katup dari satu jenis gas saja atau suatu campuran gas sehingga hanya tabung yang benar dapat ditautkan pada *manifold* (Penggunaan jenis *manifold* dan penghubung katup tabung hendaklah mengikuti standar nasional atau internasional).
8. Tabung gas medisinal hendaklah memiliki karakteristik teknis yang sesuai. Mulut tabung gas hendaklah diberi segel pengaman (*tamper-evident seals*).
9. Kegiatan perbaikan dan perawatan tidak boleh memengaruhi mutu gas medisinal.
10. Pengisian gas nonmedisinal hendaklah tidak dilakukan di area dan dengan peralatan produksi gas medisinal. Pengecualian dapat diterima jika mutu gas nonmedisinal minimal sama dengan mutu gas medisinal dan standar CPOB selalu dipenuhi. Hendaklah tersedia metode pencegahan aliran balik (*backflow*) yang tervalidasi pada pipa penyalur yang memasok area pengisian gas nonmedisinal untuk mencegah pencemaran gas medisinal.

11. Tangki penyimpanan dan tangki pengiriman yang mobil hendaklah digunakan hanya untuk satu macam gas saja yang mutunya telah ditetapkan. Meskipun demikian gas medisinal cair dapat disimpan atau dikirim dalam tangki yang sama untuk gas nonmedisinal dengan syarat mutu gas nonmedisinal minimal sama dengan mutu gas medisinal.
12. *Manifold* gas medisinal hendaklah dipakai hanya untuk satu jenis gas saja atau suatu campuran gas saja.

#### **DOKUMENTASI**

13. Data yang dicatat untuk tiap betas tabung yang diisi harus menjamin bahwa seluruh tabung yang diisi dapat ditelusuri terhadap seluruh aspek signifikan dari kegiatan pengisian yang relevan. Di mana perlu, hal berikut hendaklah dicatat:
  - a) nama produk;
  - b) tanggal dan waktu kegiatan pengisian;
  - c) referen stasiun pengisian yang digunakan;
  - d) peralatan yang digunakan;
  - e) nama dan rujukan spesifikasi dari gas atau tiap gas dalam campuran;
  - f) kegiatan pra-pengisian yang dilakukan (lihat Butir 33);
  - g) jumlah dan ukuran tabung sebelum dan sesudah pengisian;
  - h) nama operator pelaksana kegiatan pengisian;
  - i) paraf operator pada tiap tahap kegiatan signifikan (kesiapan jalur, penerimaan tabung, pengosongan tabung, dan sebagainya);
  - j) parameter kunci yang diperlukan untuk memastikan pengisian dilakukan dengan benar dan sesuai kondisi standar;
  - k) hasil dari pengujian mutu dan di mana alat pengujian dikalibrasi sebelum dilakukan pengujian, spesifikasi referen gas (*reference gas specification*) dan hasil kalibrasinya;
  - l) hasil dari pemeriksaan yang sesuai untuk menjamin bahwa tabung telah diisi;
  - m) sampel label kode betas;
  - n) tiap masalah atau kejadian yang tidak biasa secara rinci, dan tanda tangan pengesahan untuk tiap penyimpangan terhadap instruksi pengisian; dan
  - o) persetujuan, tanggal dan tanda tangan supervisor yang bertanggung jawab untuk kegiatan pengisian.

#### **PRODUKSI**

14. Semua tahap kritis dari proses pembuatan yang berbeda hendaklah divalidasi.

#### **Produksi Produk Ruahan**

15. Gas ruahan untuk keperluan medis dapat dibuat secara sintesis kimia atau diperoleh dari sumber alam dan dilanjutkan dengan tahap pemurnian bila perlu (misalnya pada pabrik pemisahan udara). Gas ini dapat dianggap sebagai Bahan Farmasi Aktif [*Active Pharmaceutical Ingredients* (API)] atau produk farmasi ruahan sesuai dengan keputusan Badan POM.

16. Hendaklah tersedia dokumentasi yang merinci kemurnian, komponen lain dan impuritas yang mungkin terdapat dalam sumber gas dan pada tahap pemurnian. Hendaklah tersedia diagram (*flow charts*) untuk tiap proses yang berbeda.
17. Seluruh tahap pemisahan dan pemurnian hendaklah didesain sedemikian rupa agar dapat dioperasikan dengan efektivitas yang optimal. Misalnya, impuritas yang mungkin berpengaruh buruk terhadap tahap pemurnian hendaklah dihilangkan sebelum tahap tersebut dilakukan.
18. Tahap pemisahan dan pemurnian hendaklah divalidasi efektifitasnya dan dipantau berdasarkan hasil validasi. Di mana perlu, pengawasan selama-proses hendaklah dilakukan secara kontinu untuk memantau proses. Perawatan dan penggantian komponen peralatan yang harus diganti, misalnya filter untuk pemurnian, hendaklah berdasarkan hasil pemantauan dan validasi.
19. Bila berlaku, batas suhu proses hendaklah ditetapkan dan pemantauan selama-proses hendaklah mencakup pengukuran suhu.
20. Sistem komputerisasi yang digunakan untuk mengendalikan atau memantau proses hendaklah divalidasi.
21. Untuk proses kontinu, definisi dari satu bets hendaklah ditetapkan dan dikaitkan dengan analisis gas ruahan.
22. Mutu dan impuritas hendaklah dipantau secara kontinu selama produksi gas.
23. Air yang digunakan untuk pendinginan selama pengempaan udara, jika bersentuhan dengan gas medisinal hendaklah dipantau mutu mikrobiologisnya.
24. Seluruh kegiatan transfer gas medisinal cair termasuk pengendalian sebelum transfer, dari tempat penyimpanan primer hendaklah mengikuti prosedur tertulis yang disiapkan untuk menghindarkan pencemaran. Jalur pipa transfer gas hendaklah dilengkapi dengan katup satu arah (*non-return valve*) atau dengan cara lain yang sesuai. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada penyemburan (*purge*) tiap sambungan fleksibel dan penautan selang dengan konektornya.
25. Gas kiriman baru boleh ditambahkan ke tangki penyimpanan gas ruahan yang berisi gas yang sama dari pengiriman sebelumnya. Hasil pengujian dari sampel gas yang baru dikirim harus menunjukkan bahwa mutu gas tersebut dapat diterima. Sampel gas dapat diambil dari:
  - a) gas yang dikirim sebelum ditambahkan; atau
  - b) dari tangki gas ruahan setelah ditambahkan dan dicampur.
26. Gas ruahan untuk pemakaian medis hendaklah dinyatakan sebagai suatu bets, diperiksa sesuai dengan monografi farmakope dan diluluskan untuk pengisian.



**Pengisian dan Pelabelan**

27. Gas medisinal yang akan diisikan hendaklah ditetapkan nomor betsnya.
28. Pembersihan dan pembilasan alat serta pipa pengisian hendaklah mengikuti prosedur tetap serta diperiksa bahwa bahan pembersih atau cemaran lain sudah hilang, sebelum jalur pengisian diluluskan untuk dipakai.
29. Tabung gas medisinal hendaklah memenuhi persyaratan spesifikasi teknis yang sesuai. Setelah pengisian katup pengeluaran gas hendaklah diberi segel pengaman. Tabung gas hendaklah diperlengkapi dengan katup yang dapat menjaga agar tabung masih berisi sedikit tekanan gas untuk mencegah terjadinya cemaran.
30. *Manifold* untuk pengisian gas medisinal termasuk tabung hendaklah dipakai hanya untuk satu jenis gas medisinal atau satu campuran gas medisinal (lihat Butir 7). Perangkat ini hendaklah memiliki sistem yang dapat menjamin ketelusuran pemakaian tabung dan katup.
31. Pembersihan dan pembilasan pipa serta alat pengisian hendaklah dilakukan sesuai prosedur tetap. Hal ini sangat penting terutama setelah perawatan atau penghentian sistem yang terintegrasi. Pemeriksaan terhadap tidak adanya cemaran hendaklah dilakukan sebelum jalur pengisian dinyatakan lulus untuk digunakan. Catatan ini hendaklah disimpan.
32. Sebelum pengisian hendaklah dilakukan pemeriksaan yang mencakup:
  - a) pemeriksaan eksternal secara visual terhadap tiap katup dan tabung apakah penyok, noda bakar bekas las, kerusakan lain, oli atau pelumas;
  - b) pemeriksaan tiap sambungan katup tabung atau tangki kriogenis untuk memastikan bahwa sambungan katup ini adalah jenis yang tepat untuk gas medisinal yang akan diisikan;
  - c) pemeriksaan untuk memastikan bahwa tes hidrostatik telah dilakukan sesuai dengan persyaratan. Tiap tabung hendaklah diberi kode untuk menunjukkan tanggal pengujian hidrostatik terakhir; dan
  - d) pemeriksaan untuk memastikan bahwa tiap tabung diberi kode warna dan diberi label.
33. Terhadap tabung gas hendaklah dilakukan pemeriksaan internal secara visual jika:
  - tabung baru; dan
  - pada pengujian tekanan hidrostatik atau pengujian lain yang ekuivalen.
34. Setelah ditautkan, katup hendaklah dijaga agar selalu dalam keadaan tertutup untuk mencegah cemaran masuk ke dalam tabung.
35. Pemeriksaan yang dilakukan sebelum pengisian hendaklah mencakup:
  - a) pemeriksaan untuk menentukan masih ada sisa tekanan gas dalam tabung (>3 sampai 5 bar) untuk memastikan bahwa tabung tidak kosong;
  - b) tabung tanpa tekanan gas sisa hendaklah dipisahkan untuk dilakukan tindakan tambahan untuk memastikan bahwa tabung

- tidak tercemar air atau cemaran lain. Tindakan ini meliputi pembersihan dengan metode yang telah divalidasi atau dengan pemeriksaan secara visual sesuai justifikasi;
- c) memastikan bahwa semua label bets dan label lain yang rusak sudah dihilangkan;
  - d) pemeriksaan eksternal secara visual terhadap tiap katup dan tabung akan adanya penyok, noda bakar bekas las, kerusakan lain, oli atau pelumas; tabung hendaklah dibersihkan, diperiksa dan dirawat dengan benar;
  - e) pemeriksaan tiap sambungan katup tabung atau tangki kriogenis untuk memastikan bahwa sambungan katup ini adalah jenis yang tepat untuk gas medisinal yang akan diisi;
  - f) pemeriksaan “kode tanggal pemeriksaan” pada tabung untuk mengetahui bahwa pemeriksaan tekanan hidrostatik atau pemeriksaan lain yang ekuivalen telah dilakukan dan masih berlaku sesuai dengan pedoman nasional atau internasional; dan
  - g) pemeriksaan untuk memastikan bahwa setiap wadah diberi kode warna sesuai dengan standar yang relevan.
36. Tabung kembalian yang akan diisi ulang hendaklah disiapkan dengan sangat hati-hati untuk memperkecil risiko pencemaran. Batas maksimum teoritis impuritas untuk gas bertekanan adalah 500 ppm v/v untuk tekanan pengisian sebesar 200 bar (dan ekuivalennya untuk tekanan pengisian yang lain).
37. Penyiapan tabung dapat dilakukan sebagai berikut :
- gas yang tersisa dalam tabung hendaklah dikeluarkan secara vakum (sekurang-kurangnya tekanan absolut gas tersisa 150 millibar), atau
  - pelepasan tekanan (*blowing down*) tiap tabung, dilanjutkan dengan pembilasan yang metodenya tervalidasi (tekanan parsial minimal 7 bar kemudian tekanan diturunkan).
38. Untuk tabung yang dilengkapi dengan katup tekanan sisa (positif), satu kali pengosongan dengan vakum hingga 150 millibar sudah cukup apabila tekanan sisa positif. Sebagai alternatif, analisis secara menyeluruh terhadap sisa gas hendaklah dilakukan untuk tiap tabung.
39. Hendaklah dilakukan pemeriksaan yang sesuai untuk memastikan bahwa wadah telah terisi. Salah satu indikasi untuk memastikan bahwa pengisian berjalan baik adalah tabung bagian luar akan terasa hangat bila disentuh.
40. Tiap tabung hendaklah diberi label dan kode warna. Penandaan nomor bets dan/atau tanggal pengisian serta daluwarsa dapat dilakukan pada label terpisah.

#### **PENGAWASAN MUTU**

41. Mutu air yang digunakan untuk pengujian tekanan hidrostatik hendaklah minimal sesuai dengan mutu air minum dan dipantau secara rutin terhadap cemaran mikroba.
42. Tiap gas medisinal hendaklah diuji dan diluluskan sesuai spesifikasinya. Sebagai tambahan, tiap gas medisinal hendaklah diuji lengkap sesuai

dengan persyaratan farmakope dengan frekuensi yang memadai untuk memastikan persyaratan selalu dipenuhi.

43. Gas ruahan hendaklah diluluskan sebelum diisikan. (lihat Butir 26.)
44. Jika satu jenis gas medisinal akan diisikan melalui *manifold* multi-silinder, setidaknya satu tabung produk dari *manifold* pengisi hendaklah dilakukan pengujian terhadap identitas, kadar dan bila perlu kadar airnya tiap kali penggantian tabung dari *manifold*.
45. Dalam hal satu jenis gas medisinal diisikan ke dalam tabung satu per satu pada suatu waktu, maka paling sedikit satu tabung, dari setiap siklus pengisian yang tidak terputus-putus, hendaklah diperiksa identitas dan kadarnya. Contoh siklus pengisian yang tidak terputus-putus adalah satu giliran (*shift*) produksi dengan petugas, peralatan dan satu betas gas ruahan.
46. Dalam hal gas medisinal diproduksi dengan mencampurkan dua atau lebih jenis gas yang berbeda ke dalam tabung dengan menggunakan satu *manifold*, minimal satu tabung dari *manifold* pengisi dari satu siklus pengisian hendaklah diuji identitas, kadar dan bila perlu kadar air dari tiap komponen gas serta identitas dari gas sisa yang terdapat dalam campuran gas. Jika tabung diisi satu persatu, tiap tabung hendaklah diuji terhadap identitas dan kadar dari seluruh komponen gas dan minimal satu tabung dari tiap siklus pengisian yang tidak terputus-putus hendaklah diuji identitas gas sisa yang terdapat dalam campuran gas.
47. Jika gas dicampur *in-line* sebelum pengisian (misal campuran nitrogen oksida/ oksigen), perlu dilakukan analisis secara kontinu dari campuran gas yang sedang diisikan.
48. Jika satu tabung diisi lebih dari satu macam gas, hendaklah dipastikan bahwa proses pengisian akan menghasilkan campuran gas yang benar dan homogen dalam tiap tabung.
49. Tiap tabung yang sudah diisi hendaklah diperiksa terhadap kebocoran dengan cara yang sesuai sebelum diberi segel pengaman. Jika dilakukan pengambilan sampel dan pengujian, pemeriksaan kebocoran hendaklah dilakukan setelah pengujian selesai.
50. Dalam hal gas kriogenis diisikan ke dalam “tangki kriogenis rumah tangga” (*cryogenic home vessel*) yang akan dikirim kepada pengguna, maka tiap tangki hendaklah diperiksa terhadap identitas dan kadarnya.
51. Jika tangki kriogenis yang ada di lokasi pelanggan akan diisi ulang di tempatnya sendiri dengan menggunakan tangki pengiriman yang mobil, maka sampel tidak perlu diambil setelah pengisian dengan syarat perusahaan pengisian gas memberikan sertifikat analisis sampel yang diambil dari tangki pengiriman tersebut. Tangki kriogenis yang disimpan oleh pelanggan hendaklah diperiksa secara berkala untuk memastikan bahwa isinya memenuhi persyaratan farmakope.
52. Sampel pertinggal tidak diperlukan kecuali jika ditentukan lain.

**PENYIMPANAN DAN PELULUSAN**

53. Tiap tabung yang telah diisi hendaklah dikarantina hingga diluluskan oleh personil yang berwenang.
54. Tabung gas hendaklah disimpan di bawah naungan dan tidak terpapar suhu tinggi. Area penyimpanan hendaklah bersih, kering, berventilasi baik dan bebas dari bahan mudah terbakar untuk memastikan tabung dalam keadaan bersih sampai saat penggunaannya.
55. Penyimpanan hendaklah diatur agar ada pemisahan untuk masing-masing jenis gas yang berbeda, untuk tabung berisi dan tabung kosong serta untuk memungkinkan perputaran stok pertama masuk-pertama keluar (*FIFO*).
56. Tabung gas hendaklah terlindung dari kondisi cuaca yang merugikan selama transportasi. Kondisi khusus penyimpanan dan selama transportasi hendaklah disediakan untuk campuran gas karena dalam kondisi beku dapat terjadi pemisahan.

**ANEKS 4**  
**PEMBUATAN INHALASI**  
**DOSIS TERUKUR BERTEKANAN (AEROSOL)**

**PRINSIP**

Pembuatan aerosol memerlukan pertimbangan khusus karena sifat alami dari bentuk sediaan ini. Pembuatan hendaklah dilakukan dalam kondisi yang dapat menekan sekecil mungkin pencemaran 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 cemaran 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 pencemaran 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 cemaran.
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. Misalnya, agens penular penyakit, terutama virus, dapat mengkontaminasi 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 Produk Biologi 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 sesuai dan CPOB.

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 Manajemen Mutu.

#### **PERSONALIA DAN PELATIHAN**

3. Pembentukan dan penjagaan sistem pemastian mutu yang memuaskan dan pembuatan produk yang benar tergantung pada kehandalan personil. Oleh sebab itu hendaklah hanya personil kompeten yang melaksanakan semua tugas sesuai prosedur yang terdokumentasi.

4. Bidang tanggung jawab dan garis kewenangan personil kunci hendaklah tergambar pada bagan organisasi.
5. Nama dan uraian tugas personil kunci hendaklah didokumentasi.
6. Personil hendaklah menunjukkan kompetensinya dalam melaksanakan tugas yang diberikan kepadanya.
7. Personil kunci hendaklah mempunyai kewenangan yang memadai untuk melaksanakan tanggung jawabnya. Hendaklah personil yang sesuai mewakili personil kunci pada ketidakhadirannya untuk melaksanakan tugas dan fungsinya.
8. Hendaklah tidak ada tanggung jawab yang tidak jelas atau tumpang tindih yang menimbulkan konflik dalam pelaksanaan CPOB. Tanggung jawab yang diserahkan pada tiap personil hendaklah tidak mengurangi efektivitas pelaksanaan dari tugas yang diberikan.
9. Personil kunci yang bertanggung jawab dalam mengelola dan mengawasi pembuatan, 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 personil 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 personil 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 dan fasilitas yang digunakan untuk melakukan pengambilan darah atau plasma hendaklah memiliki ukuran, konstruksi dan lokasi yang sesuai untuk dapat menjalankan kegiatan, pembersihan dan perawatan yang benar. Pengambilan, pemrosesan dan pengujian darah dan plasma hendaklah tidak 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 dirawat agar sesuai dengan tujuan



penggunaannya dan tidak menimbulkan bahaya. Perawatan 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 dijaga.
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 pencemaran 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 pelulusan 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-kebelakang (*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 DAN FASILITAS****Area Penerimaan dan Penyimpanan Barang**

28. Apabila area pengiriman berada di lokasi yang berbeda dengan area penyimpanan, hendaklah ada persyaratan penyimpanan yang sesuai 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 pencemaran silang terhadap produk yang telah diproses oleh produk yang belum diproses; hendaklah digunakan bangunan dan peralatan khusus untuk produk yang sudah diproses.
31. Bangunan dan 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. Personil yang melakukan proses-terbuka hendaklah mengenakan pakaian yang sesuai 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 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 personil 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-setrip (*barcode*) dibuat sendiri, hendaklah tersedia sistem untuk memastikan akurasi dan keyakinan sebelum diluluskan.
39. Pemindai kode-setrip 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 personil, bangunan dan fasilitas, peralatan dan perkakas, kegiatan produksi dan wadah serta segala hal yang mungkin menjadi sumber pencemaran terhadap produk. Sumber yang berpotensi menyebabkan pencemaran 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 5 Sanitasi dan Higiene dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

#### **Sanitasi Bangunan dan 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 5 Sanitasi dan Higiene 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 pencemaran 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 pencemaran 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 demi memastikan pembersihan yang benar dan, apabila perlu, metode sterilisasi, penyingkiran identifikasi betas terdahulu serta pemberian perlindungan peralatan yang telah dibersihkan terhadap pencemaran 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 efektifitas kegiatan memenuhi persyaratan.
48. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 5 Sanitasi dan Higiene 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 kadaluarsa 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 otolog, label hendaklah juga mencantumkan nama dan identifikasi unik bagi pasien serta pernyataan "Donasi Otolog".

#### **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 transport 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 pengangkutan bila diperlukan.
63. Darah otolog dan komponen darah hendaklah disimpan terpisah.
64. Sebelum dikirim hendaklah produk diperiksa secara visual.
65. Pengiriman produk hendaklah dilakukan oleh personil yang diberi wewenang. Hendaklah dibuat catatan tentang identifikasi personil yang mengirim dan personil 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 pengangkutan.
68. Produk yang telah terkirim hendaklah tidak 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 6 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 hendaklah tidak dilaksanakan dalam fasilitas

produksi, agar tidak menimbulkan risiko pencemaran oleh virus yang digunakan untuk kegiatan validasi pada pembuatan rutin.

75. Produk darah yang dikembalikan karena tidak digunakan hendaklah tidak digunakan kembali; (lihat juga Bab 6 Produksi, Butir 6.171).
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 sesuai.
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 sesuai, 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 penerimaan 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 hendaklah tidak 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 pencemaran, catatan hendaklah memperlihatkan tindakan yang diambil untuk mengidentifikasi cemaran 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 hendaklah tidak 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 sesuai.
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 sesuai 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 pengangkutan.
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 sesuai.

**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 daluwarsa 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 hendaklah tidak 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 daluwarsa 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 <i>Grouping Cell</i>	Tiap hari penggunaan
- Blood <i>Grouping Serum</i>	Tiap hari penggunaan
- Enzim	Tiap hari penggunaan
- Lektin	Tiap hari penggunaan
- Pereaksi Serologi <i>sifilis</i>	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 sesuai.
113. Larutan yang digunakan dalam pembuatan produk *ex-vivo* hendaklah diberi label sebagai “steril” dan “untuk penggunaan terapeutik”. 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 Penanganan Keluhan terhadap Produk dan Penarikan Kembali Produk serta Bab 6 Produksi, Butir 6.171 - 6.174 .

#### **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 personil 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 merawat 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 sesuai selama atau setelah pengolahan produk darah, pengujian kompatibilitas dan penyimpanan; dan
  - k) Hendaklah dilakukan penyelidikan 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 personil yang melaksanakan pekerjaan, mencakup tanggal dari seluruh entri, menunjukkan hasil pengujian serta interpretasi hasil uji, menunjukkan tanggal daluwarsa yang diberikan kepada produk spesifik dan serinci yang diperlukan untuk dapat memberikan riwayat lengkap dari kegiatan yang dilakukan.
122. Hendaklah tersedia catatan yang sesuai 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 personil 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 penjagaan 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 penyelidikan 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) personil yang bertanggung jawab;
  - c) kekeliruan dan kecelakaan;
  - d) catatan perawatan peralatan dan pabrik secara umum;
  - e) bahan/alat bantu dan pereaksi, termasuk nama pembuat atau pemasok, nomor lot tanggal daluwarsa 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 daluwarsa untuk memungkinkan pelaporan segala reaksi klinis yang tidak diinginkan. Masa penyimpanan hendaklah tidak kurang dari 5 tahun dihitung setelah catatan pengolahan bets dilengkapi atau 6 bulan setelah tanggal daluwarsa 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 memudahkan penarikan kembali produk, bila diperlukan.
131. Catatan distribusi hendaklah meliputi informasi untuk mempermudah identifikasi nama dan alamat penerima, tanggal dan jumlah yang diserahkan, nomor lot dari unit dan tanggal daluwarsa.

**Catatan Reaksi Merugikan**

132. Catatan pelaporan keluhan mengenai reaksi merugikan berkenaan dengan suatu unit produk darah yang timbul akibat pengolahan produk darah hendaklah disimpan. Penyelidikan menyeluruh terhadap tiap reaksi merugikan yang dilaporkan hendaklah dilakukan. Laporan tertulis mengenai penyelidikan 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 INVESTIGASI UNTUK UJI KLINIS**

#### **PRINSIP**

Obat investigasi atau obat yang digunakan untuk uji klinis hendaklah dibuat mengikuti prinsip dan pedoman rinci CPOB. Secara umum, bab-bab umum Pedoman CPOB berlaku untuk obat investigasi, kecuali dinyatakan lain. Prosedur hendaklah dibuat fleksibel untuk memungkinkan perubahan seiring dengan peningkatan pengetahuan tentang proses, dan sesuai dengan tahap pengembangan produk.

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

Pembuatan obat investigasi lebih kompleks dibandingkan dengan produk yang beredar karena kekurangan prosedur tetap yang rutin, variasi desain uji klinis, desain pengemasan selanjutnya, dan sering kali kebutuhan untuk pengacakan dan ketersamaran (*blinding*), serta risiko pencemaran silang dan kecampurbauran. Di samping itu, kemungkinan kurang pengetahuan 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 investigasi .

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

Kompleksitas yang meningkat dari kegiatan pembuatan obat investigasi membutuhkan sistem mutu yang efektif.

#### **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 mempertimbangkan prinsip dan pedoman CPOB yang berkaitan dengan obat investigasi .
2. Beberapa proses pembuatan obat investigasi yang tidak memiliki izin edar mungkin tidak divalidasi sampai tingkat yang diperlukan untuk produksi rutin. Untuk produk steril, validasi proses sterilisasi hendaklah dilakukan dengan standar yang sama seperti untuk obat yang mendapat izin edar.



3. Spesifikasi dan prosedur pembuatan produk dapat diubah selama pengembangan produk tetapi pengawasan penuh dan ketertelusuran terhadap perubahan hendaklah dipertahankan.

#### **PERSONALIA**

4. Hendaklah personil penanggung jawab produksi dan pengawasan mutu terpisah, walaupun jumlah personil yang terlibat mungkin hanya sedikit. Semua kegiatan produksi hendaklah di bawah pengawasan personil penanggung jawab yang ditunjuk. Personil yang bertanggung jawab untuk meluluskan obat investigasi hendaklah sudah mengikuti pelatihan yang sesuai mengenai sistem mutu, CPOB dan peraturan pemerintah yang spesifik untuk jenis produk ini, dan memiliki pengetahuan luas mengenai proses pengembangan kefarmasian dan uji klinis. Personil tersebut harus independen dari personil penanggung jawab produksi.

#### **BANGUNAN, FASILITAS DAN PERALATAN**

5. Selama pembuatan obat investigasi, kemungkinan terdapat produk berbeda yang diproses dalam bangunan, fasilitas dan pada waktu yang sama; hal ini memperkuat akan kebutuhan untuk memperkecil semua risiko pencemaran termasuk pencemaran silang dan kecampurbauran dengan menggunakan prosedur yang sesuai.
6. Untuk pembuatan produk tertentu (lihat Bab 3 Bangunan dan Fasilitas, Butir 3.10), proses pembuatan beberapa bets secara berurutan diperbolehkan tanpa perlu menggunakan sarana khusus dan *self-contained*. Mengingat toksisitas bahan mungkin belum sepenuhnya diketahui, kebersihan sangat penting untuk diperhatikan; dan perlu dipertimbangkan kelarutan produk dan bahan pembantu dalam berbagai larutan pembersih.
7. Beberapa permasalahan dapat terjadi pada validasi proses aseptis untuk ukuran bets yang kecil; dalam hal ini jumlah unit yang diisi kemungkinan adalah jumlah maksimum dalam produksi. Pengisian dan penutupan wadah yang dilakukan secara manual sering kali merupakan tantangan yang besar terhadap sterilitas sehingga perhatian yang lebih ketat diperlukan untuk pemantuan lingkungan.

#### **DOKUMENTASI**

##### **Spesifikasi dan Instruksi**

8. Spesifikasi (bahan awal, bahan pengemas primer, produk antara, produk ruahan dan produk jadi), prosedur pengolahan induk dan prosedur pengemasan induk hendaklah komprehensif sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan mutakhir. Dokumen tersebut hendaklah dikaji ulang secara berkala selama pengembangan dan dimutakhirkan sesuai kebutuhan. Tiap versi baru hendaklah memerhatikan data terakhir, teknologi terkini yang digunakan, peraturan 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.
9. Prosedur pengolahan induk dan prosedur pengemasan induk mungkin tidak perlu dibuat, tetapi untuk tiap kegiatan pembuatan atau pasokan

bahan hendaklah dibuat instruksi dan catatan tertulis yang jelas dan memadai. Catatan sangatlah penting untuk menyiapkan dokumen versi terakhir yang akan digunakan dalam pembuatan rutin.

10. Rasional perubahan hendaklah dicatat dan konsekuensi perubahan mutu produk dan uji klinis yang sedang berjalan hendaklah diinvestigasi dan didokumentasikan.
11. Catatan bets hendaklah disimpan minimal 5 (lima) tahun sesudah uji klinis selesai atau minimal 5 (lima) tahun sesudah pemberhentian uji klinis secara resmi atau sesuai peraturan yang berlaku.

#### **Order**

12. 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 menghindari makna ganda. Order hendaklah diotorisasi secara resmi dan merujuk kepada Dokumen Spesifikasi Produk dan protokol uji klinis yang relevan sesuai kebutuhan.

#### **Dokumen Spesifikasi Produk**

13. Dokumen Spesifikasi Produk hendaklah selalu dimutakhirkan selama pengembangan produk dan memastikan penelusuran 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; pengujian dan metode selama-proses; kopi label yang disetujui; pelulusan bets; protokol uji klinis yang relevan dan kode pengacakan, sebagaimana mestinya; kesepakatan teknis yang relevan dengan pemberi kontrak, sebagaimana mestinya; data stabilitas; kondisi penyimpanan dan pengiriman. Tetapi semua dokumen tersebut di atas tidak dimaksudkan sebagai dokumen yang eksklusif atau yang sudah lengkap. Isi dokumen akan bervariasi tergantung dari produk dan tahap pengembangannya.

#### **Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk**

14. Tiap kegiatan pembuatan atau pasokan hendaklah mempunyai prosedur dan catatan tertulis yang jelas dan memadai. Untuk kegiatan yang tidak dilakukan berulang-ulang, tidak perlu membuat prosedur pengolahan induk dan prosedur pengemasan induk. Catatan sangatlah penting untuk menyiapkan dokumen versi terakhir yang akan digunakan dalam pembuatan rutin yang sudah mendapat izin edar. Tiap perubahan hendaklah diotorisasi oleh personil yang bertanggung jawab dan didokumentasikan dengan baik.
15. Informasi yang tertera pada Dokumen Spesifikasi Produk hendaklah digunakan untuk menyusun instruksi tertulis yang rinci pada proses pengolahan, pengemasan, pengujian pengawasan mutu, kondisi penyimpanan dan pengiriman produk.
16. Prosedur pengemasan dilakukan berdasarkan order. Berbeda dengan proses produksi obat berskala besar yang sudah mendapat izin edar, bets obat investigasi dapat dibagi ke dalam kemasan bets berbeda dan dikemas dalam beberapa kegiatan selama jangka waktu tertentu.

17. Obat investigasi harus dikemas tersendiri untuk masing-masing subyek yang dilibatkan dalam uji klinis. Jumlah unit obat yang akan dikemas hendaklah ditentukan sebelum proses pengemasan dimulai. Hendaklah juga mempertimbangkan jumlah sampel untuk pengujian mutu dan sampel pertinggal. Rekonsiliasi hendaklah dilakukan pada akhir proses pengemasan dan pelabelan.

**Catatan Bets**

18. Catatan bets hendaklah dijaga agar cukup rinci mencantumkan urutan kegiatan untuk kemudian ditentukan secara akurat. Catatan ini hendaklah memuat keterangan yang relevan yang membenarkan prosedur yang digunakan dan perubahan apa pun yang dilakukan, peningkatan pengetahuan tentang produk dan pengembangan kegiatan pembuatan.

**PRODUKSI**

**Bahan awal**

19. Mutu bahan awal dapat memengaruhi konsistensi produksi, oleh karena itu sifat fisik dan kimiawi bahan awal hendaklah ditetapkan, didokumentasikan dalam spesifikasi dan dikendalikan. Spesifikasi bahan awal aktif hendaklah dibuat komprehensif sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan mutakhir. Spesifikasi baik bahan awal aktif maupun bahan awal nonaktif (eksipien) hendaklah dikaji ulang secara berkala selama pengembangan dan bila perlu dimutakhirkan.
20. Informasi rinci tentang mutu bahan aktif dan bahan pembantu hendaklah tersedia untuk mengetahui dan, bila perlu, untuk melakukan variasi dalam produksi.

**Bahan Pengemas**

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

**Kegiatan Pembuatan**

22. Selama pengembangan parameter kritis hendaklah diidentifikasi dan pengawasan selama-proses diutamakan untuk mengendalikan proses. Parameter produksi dan pengawasan selama-proses sementara disimpulkan dari pengalaman, termasuk yang diperoleh dari kegiatan pengembangan awal. Pertimbangan yang cermat oleh personil kunci dibutuhkan untuk menyusun instruksi dan mengadaptasikannya secara berkesinambungan sesuai dengan pengalaman produksi yang diperoleh. Parameter yang diidentifikasi dan dikendalikan hendaklah dapat dipertanggungjawabkan berdasarkan pengetahuan yang ada pada saat itu.
23. Proses produksi untuk obat investigasi tidak diharapkan untuk divalidasi sampai tingkat yang diperlukan untuk produksi rutin, tetapi bangunan, fasilitas dan peralatan perlu divalidasi. Untuk produk steril, validasi proses sterilisasi hendaklah dilakukan dengan standar yang sama seperti untuk produk yang mendapat izin edar. Bila dipersyaratkan, inaktifasi atau pemusnahan virus dan impuritas

(*impurity*) yang berasal dari makhluk hidup hendaklah dilakukan, untuk menjamin keamanan produk bioteknologi, dengan mengacu pada prinsip ilmiah dan teknik yang ditetapkan pada pedoman yang berlaku.

24. Pada validasi proses aseptis dapat terjadi masalah, bila ukuran betas 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 semiotomatis sering kali merupakan tantangan besar terhadap sterilitas sehingga perhatian yang lebih, diperlukan untuk pelatihan operator dan memvalidasi teknik aseptik dari tiap operator.
25. Bilamana harus dilakukan, maka upaya inaktivasi atau pemusnahan virus dan/atau impuritas yang berasal dari makhluk hidup hendaklah tidak boleh kurang dari produk yang sudah mendapat izin edar.
26. Prosedur pembersihan hendaklah sangat ketat dan didesain mengingat pengetahuan yang tidak lengkap tentang toksisitas dari obat investigasi. Bila proses seperti pencampuran belum divalidasi, pengujian tambahan mungkin diperlukan.

#### **Prinsip Produk Pembandingan**

27. Pada studi di mana obat investigasi dibandingkan dengan produk yang beredar, hendaklah diberikan perhatian untuk menjamin integritas dan mutu dari produk pembandingan (bentuk sediaan akhir, bahan pengemas, kondisi penyimpanan, dll). Bila dilakukan perubahan yang signifikan terhadap produk, hendaklah tersedia data [misal data stabilitas, disolusi terbanding, ketersediaan hayati (*bioavailability*)] untuk membuktikan bahwa perubahan tersebut tidak mengubah karakteristik mutu produk asal secara signifikan.
28. Tanggal kadaluarsa yang tercantum pada kemasan asli telah ditetapkan untuk produk obat dengan kemasan tertentu, dan mungkin tidak dapat diberlakukan untuk produk yang dikemas ulang dalam wadah yang berbeda. Adalah tanggung jawab sponsor untuk memerhatikan sifat produk, karakteristik wadah dan kondisi penyimpanan produk yang dikemas ulang, dalam penetapan tanggal kadaluarsa yang akan dicantumkan pada label kemasan ulang. Tanggal tersebut tidak boleh lebih lama dari tanggal kadaluarsa yang tercantum pada kemasan asli.
29. Jika data stabilitas tidak ada atau bila studi stabilitas tidak dilakukan selama uji klinis, tanggal kadaluarsa hendaklah tidak melampaui 25% dari sisa waktu antara tanggal pengemasan ulang dan tanggal kadaluarsa pada wadah kemasan asli atau 6 bulan dari tanggal pengemasan ulang obat tersebut, mana pun yang lebih awal.

#### **Kegiatan Ketersamaran (*Blinding*)**

30. Bila produk disamarkan (*blinded*), hendaklah tersedia suatu sistem untuk menjamin bahwa ketersamaran (*blind*) terlaksana dan dipertahankan untuk memungkinkan identifikasi produk tersamar (*blinded*) jika diperlukan, termasuk nomor betas produk sebelum kegiatan ketersamaran (*blinding*) dilakukan. Identifikasi cepat produk hendaklah

tetap dilakukan dalam keadaan darurat.

31. Sampel dari obat investigasi yang disamarkan (*blinded*) hendaklah disimpan.

**Pengacakan Kode**

32. Prosedur hendaklah menguraikan pembuatan, pengamanan, distribusi, penanganan dan penyimpanan tiap pengacakan kode yang digunakan untuk pengemasan obat investigasi dan mekanisme pemecahan kode. Dokumentasi yang sesuai hendaklah disimpan.

**Pengemasan**

33. Selama pengemasan obat investigasi mungkin perlu penanganan produk yang berbeda pada jalur pengemasan yang sama pada waktu yang sama. Dalam hal ini, risiko tercampurnya produk harus diminimalkan dengan menggunakan prosedur yang tepat dan/atau, peralatan khusus yang sesuai serta pelatihan personil yang relevan.
34. Pengemasan dan pelabelan obat investigasi cenderung lebih kompleks dan mengandung kemungkinan terjadi kesalahan (yang sulit dideteksi) lebih besar dibandingkan produk yang beredar, terutama apabila menggunakan produk tersamar (*blinded*) dengan pemerian serupa. Tindakan pencegahan terhadap kesalahan pelabelan seperti rekonsiliasi label, kesiapan jalur pengemasan, pengawasan selama-proses yang dilakukan oleh personil terlatih hendaklah lebih diintensifkan.
35. Pengemasan harus menjamin obat investigasi berada dalam kondisi yang baik selama transportasi dan penyimpanan di tujuan antara. Kemasan luar yang terbuka atau rusak selama transportasi hendaklah dapat langsung ditandai dan dicatat.

**Pelabelan**

36. Informasi di bawah ini hendaklah dicantumkan pada label, kecuali ketiadaan informasi tersebut dapat dipertanggungjawabkan, misalnya, penggunaan sistem pengacakan elektronis terpusat:
  - a) Nama, alamat dan nomor telepon sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti [kontak utama untuk mendapatkan informasi produk, uji klinis dan apabila terjadi pembatalan ketersamaran (*unblinding*) darurat];
  - b) bentuk sediaan, cara pemberian, jumlah unit dosis, dan dalam hal uji klinis 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 klinis untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain;
  - e) nomor identifikasi subyek uji/kode 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 subyek uji atau orang yang diberikan obat);
  - h) "hanya untuk uji klinis" atau kalimat lain yang berarti sama
  - i) kondisi penyimpanan;
  - j) periode penggunaan (masa pakai, tanggal kadaluarsa atau tanggal uji ulang yang berlaku) dalam format bulan/tahun dan hindari

- pernyataan yang dapat bermakna ganda; dan
- k) “Jauhkan dari jangkauan anak” kecuali jika produk tersebut digunakan untuk uji klinis dan tidak dibawa pulang oleh subyek uji.
37. Alamat dan nomor telepon kontak utama untuk mendapatkan informasi tentang produk, uji klinis dan untuk pembatalan ketersamaran (*unblinding*) darurat tidak perlu dicantumkan pada label apabila subyek uji sudah diberikan brosur atau kartu yang merinci hal tersebut dan telah diinstruksikan untuk selalu menyimpannya.
38. Simbol atau piktogram dapat dicantumkan pada kemasan luar untuk menjelaskan informasi tertentu yang disebut di atas dan permintaan untuk “kembalikan kemasan kosong dan produk yang tidak digunakan”. Informasi tambahan, misal, tiap peringatan dan instruksi penanganan, bila berlaku, dapat ditampilkan sesuai order. Kopi tiap jenis label hendaklah disimpan dalam catatan bets.
39. Keterangan tertentu hendaklah ditulis dalam bahasa resmi negara di mana obat investigasi akan digunakan. Keterangan tertentu seperti yang disebutkan pada Butir 37 hendaklah tercantum pada wadah langsung dan pada kemasan luar (kecuali untuk wadah langsung dalam kasus yang diuraikan di Butir 41 dan 42). Bahasa lain dapat dicantumkan.
40. Bila produk akan diberikan kepada subyek uji atau pengobatan dari wadah langsung yang diberikan bersama dengan kemasan luar, dan pada kemasan luar tertera keterangan tertentu seperti yang disebutkan pada Butir 37, informasi berikut di bawah ini hendaklah dicantumkan pada label pada wadah langsung (atau alat bertutup lain yang berisi wadah langsung):
- nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti;
  - 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;
  - nomor bets dan/atau nomor kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
  - kode referen uji klinis untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain; dan
  - nomor identifikasi subyek uji/kode perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan.
41. Bila wadah langsung berupa kemasan blister atau unit kecil seperti ampul di mana keterangan yang diperlukan seperti yang dijelaskan pada Butir 36 tidak bisa dicantumkan, kemasan luar hendaklah diberi label yang mencantumkan keterangan tersebut. Label pada wadah langsung hendaklah mencantumkan :
- nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti;
  - cara pemberian (kecuali untuk bentuk sediaan padat oral), dan dalam hal uji label terbuka (*open label trials*), nama/yang mengidentifikasi dan kekuatan/potensi;
  - nomor bets dan/atau nomor kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
  - kode referen uji klinis untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain; dan
  - nomor identifikasi subyek uji/kode perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan.

42. Untuk uji klinis 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 klinis untuk identifikasi tempat uji, peneliti dan subyek uji.
43. Bila diperlukan untuk mengubah masa pakai, label tambahan hendaklah dicantumkan pada obat investigasi. Label tambahan ini hendaklah mencantumkan masa pakai baru dan nomor bets ditulis kembali. Untuk alasan pengendalian mutu, masa pakai tersebut dapat ditulis di label baru menutupi tanggal masa pakai lama tapi tidak menutupi nomor bets asli. Kegiatan ini hendaklah dilakukan di sarana yang tepat yang mendapatkan izin Badan POM. Namun, apabila dibenarkan, hal tersebut dapat dilakukan di tempat investigasi oleh atau di bawah pengawasan apoteker di tempat uji klinis, atau sarjana kesehatan lain sesuai peraturan Badan POM. Bila tidak memungkinkan, hal tersebut dapat dilakukan oleh pemantau uji klinis yang sudah mendapatkan pelatihan yang sesuai. Proses ini hendaklah dilakukan berdasarkan prinsip CPOB, prosedur tetap spesifik dan sesuai kontrak, dan hendaklah diperiksa oleh personil kedua. Penambahan label hendaklah didokumentasikan dengan benar pada dokumentasi uji klinis dan catatan bets.

#### **PENGAWASAN MUTU**

44. Karena proses produksi ini tidak dapat distandarisasi atau divalidasi sepenuhnya, pengujian adalah hal penting untuk menjamin tiap bets memenuhi spesifikasi.
45. Pengawasan Mutu hendaklah dilakukan menurut Dokumen Spesifikasi Produk dan sesuai informasi yang ditentukan.
46. Pengawasan mutu hendaklah difokuskan pada pemenuhan spesifikasi yang mencakup efikasi obat, yaitu :
- a) akurasi dosis terapeutik atau satuan: homogenitas, keseragaman kandungan;
  - b) pelepasan zat aktif: kelarutan, waktu disolusi, dll; dan
  - c) perkiraan stabilitas, bila diperlukan pada kondisi dipercepat dan stres, penentuan kondisi penyimpanan sementara dan masa pakai produk.
47. Bila diperlukan, Pengawasan Mutu hendaklah juga memverifikasi kesamaan pemerian, bau dan rasa dari produk ketersamaran (*blinded*).
48. Sampel dari tiap bets obat investigasi, termasuk produk ketersamaran (*blinded*) hendaklah disimpan selama periode yang ditentukan.

49. Hendaklah dipertimbangkan untuk menyimpan sampel pertinggal dari tiap proses pengemasan yang berlangsung atau dalam tahap uji sampai laporan uji klinis sudah dibuat, untuk mengonfirmasi identitas produk apabila terjadi hasil uji yang tidak konsisten dan menjadi bagian dari investigasi terhadap hasil uji tersebut.

**PELULUSAN BETS**

50. Pelulusan obat investigasi hendaklah tidak dilakukan sampai personil yang berwenang menyatakan bahwa seluruh persyaratan telah dipenuhi. Personil yang berwenang hendaklah memerhatikan unsur yang dijelaskan pada Butir 52.
51. Penilaian tiap bets untuk sertifikasi sebelum pelulusan hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:
- a) catatan bets, termasuk laporan pengawasan, laporan uji selama-proses dan laporan pelulusan yang membuktikan pemenuhan terhadap Dokumen Spesifikasi Produk, order, protokol dan kode pengacakan. Catatan tersebut hendaklah mencakup seluruh penyimpangan atau perubahan yang direncanakan, dan tiap pemeriksaan tambahan berikutnya atau uji lanjutan hendaklah dilengkapi dan disahkan oleh personil yang berwenang sesuai sistem mutu yang berlaku;
  - b) kondisi produksi;
  - c) status validasi dari fasilitas, proses dan metode;
  - d) pengujian produk jadi dan pemeriksaan kemasan akhir;
  - e) bila relevan, hasil dari 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 investigasi atau pembanding untuk ekspor oleh badan otoritas berwenang di negara pengekspor;
  - j) bila relevan, persyaratan izin edar, standar CPOB yang digunakan dan verifikasi resmi tentang pemenuhan CPOB; dan
  - k) faktor lain yang menurut personil yang berwenang berhubungan dengan mutu bets.
52. Relevansi unsur tersebut di atas dipengaruhi oleh negara asal produk, pembuat produk, dan status izin edar produk (dengan atau tanpa izin edar di negara ketiga) serta tahap pengembangan produk tersebut.
53. Sponsor hendaklah menjamin bahwa dalam pelulusan bets personil yang berwenang memerhatikan unsur tersebut di atas konsisten dengan persyaratan.
54. Bila obat investigasi dibuat atau dikemas di tempat yang berbeda di bawah pengawasan personil berwenang yang berbeda, persyaratan pembuatan hendaklah diikuti sebagaimana mestinya.
55. Bila diperbolehkan berdasarkan peraturan setempat yang berlaku, pengemasan atau pelabelan dilakukan di tempat investigasi, atau di bawah pengawasan apoteker uji klinis, atau sarjana kesehatan lain yang sesuai dengan peraturan yang berlaku, personil yang berwenang tidak



perlu mengesahkan aktivitas pengemasan atau pelabelan tersebut. Namun demikian sponsor bertanggung jawab menjamin bahwa semua aktivitas dilakukan dan didokumentasikan dengan memadai menurut prinsip CPOB dan hendaklah meminta saran mengenai hal di atas dari personil yang berwenang.

**PENGIRIMAN**

56. Pengiriman obat investigasi hendaklah dilakukan menurut instruksi yang diberikan oleh atau atas nama sponsor yang tertera pada order pengiriman.
57. Obat investigasi dikirim kepada peneliti hanya setelah melewati 2 (dua) tahap prosedur pelulusan: pelulusan produk oleh personil yang berwenang (*technical green light*) dan otorisasi penggunaan obat, yang diberikan oleh sponsor (*regulatory green light*). Kedua pelulusan tersebut hendaklah dicatat dan disimpan.
58. Prosedur penghilangan kode hendaklah tersedia untuk personil yang ditunjuk sebelum obat investigasi dikirim ke tempat investigasi.
59. Pengemasan harus menjamin bahwa obat tetap dalam kondisi baik selama pengiriman dan penyimpanan di tujuan antara. Kemasan luar yang terbuka atau rusak selama pengiriman hendaklah ditandai dan ditangani.
60. Pihak sponsor hendaklah menjamin bahwa pengiriman akan diterima di tempat tujuan dalam kondisi yang dipersyaratkan dan diketahui oleh penerima yang berhak.
61. Inventaris rinci pengiriman yang dibuat oleh pabrik pembuat atau importir hendaklah disimpan. Catatan inventaris hendaklah mencantumkan identitas penerima produk tersebut.
62. Pемindahan obat investigasi dari satu tempat uji ke tempat uji lain merupakan suatu pengecualian. Pемindahan tersebut hendaklah diatur dalam prosedur tetap. Riwayat produk pada saat di luar kendali pabrik pembuat, misal melalui laporan pemantauan uji (*trial*) dan catatan kondisi penyimpanan di tempat uji asal hendaklah dikaji sebagai bagian dari penilaian kesesuaian produk untuk pемindahan dan hendaklah diminta saran dari personil yang berwenang. Produk hendaklah dikembalikan ke pabrik pembuat atau pabrik lain yang berhak untuk dilabel ulang dan, jika perlu, disertifikasi oleh personil yang berwenang. Catatan hendaklah disimpan dan dijamin kemudahan ketertelusurannya.

**KELUHAN**

63. Kesimpulan dari tiap investigasi yang dilaksanakan berkaitan dengan keluhan yang mungkin timbul dari masalah mutu produk hendaklah didiskusikan antara pabrik pembuat atau importir dan sponsor (jika berbeda). Dalam hal ini hendaklah melibatkan personil yang berwenang dan mereka yang bertanggung jawab terhadap uji klinis yang bersangkutan untuk menilai semua dampak potensial terhadap uji klinis, pengembangan produk dan subyek uji.

**PENARIKAN DAN PENGEMBALIAN****Penarikan**

64. Prosedur untuk menarik kembali obat investigasi dan dokumentasinya (misal: untuk penarikan produk cacat, kembalian setelah uji klinis selesai, kembalian produk kadaluwarsa) 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 kembali.
65. Sponsor hendaklah memastikan bahwa pemasok pembanding atau produk lain yang digunakan dalam uji klinis memiliki sistem untuk mengomunikasikan kepada sponsor untuk menarik kembali produk yang dipasok.

**Pengembalian**

66. Obat investigasi hendaklah dikembalikan pada kondisi yang disetujui seperti yang ditetapkan oleh sponsor, diuraikan dalam prosedur tertulis yang disetujui dan disahkan oleh personil yang berwenang.
67. Kembalian obat investigasi hendaklah diidentifikasi dengan jelas dan disimpan di area tersendiri dalam kondisi terkendali. Catatan stok produk kembalian hendaklah disimpan.

**PEMUSNAHAN**

68. Sponsor bertanggung jawab terhadap pemusnahan obat investigasi yang tidak digunakan dan/atau dikembalikan. Obat investigasi hendaklah tidak dimusnahkan sebelum menerima persetujuan tertulis dari sponsor.
69. Penerimaan, penggunaan dan pemulihan jumlah obat investigasi hendaklah dicatat, direkonsiliasi dan diverifikasi oleh atau atas nama sponsor untuk tiap tempat uji dan tiap periode uji. Pemusnahan obat investigasi yang tidak digunakan lagi hendaklah dilakukan di tiap tempat uji atau periode uji hanya setelah semua penyimpangan 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.
70. Hendaklah diberikan kepada sponsor sertifikat atau berita acara pemusnahan bertanggal bila dilakukan pemusnahan obat investigasi. Dokumen tersebut hendaklah mengidentifikasi dengan jelas atau memudahkan ketertelurusan bets dan/atau nomor subyek uji yang terlibat dan jumlah produk sebenarnya yang dimusnahkan.

## **ANEKS 7 SISTEM KOMPUTERISASI**

### **PRINSIP**

Penggunaan sistem komputerisasi dalam sistem pembuatan obat, termasuk penyimpanan, distribusi dan pengendalian mutu tidak mengubah kebutuhan untuk memerhatikan prinsip yang relevan dalam Pedoman CPOB ini. Sistem komputerisasi yang menggantikan sistem manual hendaklah tidak mengakibatkan penurunan mutu produk atau penerapan sistem pemastian mutu. Hendaklah dipertimbangkan risiko beberapa aspek hilang dari sistem sebelumnya yang disebabkan pengurangan keterlibatan operator.

### **PERSONALIA**

1. Kerjasama yang erat antara personil kunci dengan personil yang terlibat dengan sistem komputer adalah esensial. Personil penanggung jawab hendaklah diberikan pelatihan yang memadai untuk mengelola dan menggunakan sistem yang dipakai dalam lingkup tanggung jawab mereka. Personil tersebut hendaklah dipastikan mempunyai keahlian untuk menangani aspek desain, validasi, instalasi dan pengoperasian sistem komputerisasi.

### **VALIDASI**

2. Cakupan validasi tergantung pada sejumlah faktor termasuk sistem yang akan digunakan, apakah prospektif atau retrospektif dan kemungkinan ada unsur baru yang digabungkan. Validasi hendaklah dipertimbangkan sebagai bagian dari seluruh siklus sistem komputer. Siklus tersebut mencakup tahap perencanaan, spesifikasi, pembuatan program, pengujian, “commissioning”, dokumentasi, pengoperasian, pemantauan, sistem alarm, pemulihan setelah sistem tidak berfungsi dan perubahan.
3. Verifikasi dan revalidasi hendaklah dilakukan setelah sistem baru dijalankan dalam kurun waktu tertentu, serta secara independen dikaji dan dibandingkan dengan spesifikasi sistem dan spesifikasi fungsional.

### **SISTEM**

4. Hendaklah diperhatikan kondisi penempatan peralatan yang sesuai di mana faktor luar tidak dapat memengaruhi sistem.
5. Rincian deskripsi tertulis dari sistem (termasuk diagram yang sesuai) hendaklah dibuat dan selalu dimutakhirkan. Deskripsi tersebut hendaklah menjelaskan prinsip, tujuan, tindakan pengamanan dan ruang lingkup sistem serta “fitur” utama cara penggunaan komputer dan interaksi dengan sistem dan prosedur lain.
6. Perangkat lunak adalah komponen kritis dari sistem komputerisasi. Pengguna perangkat lunak hendaklah mengambil langkah rasional untuk memastikan bahwa perangkat tersebut disiapkan sesuai dengan sistem Pemastian Mutu.
7. Di mana diperlukan, sistem hendaklah meliputi, program terpasang untuk memeriksa ketepatan pemasukan dan pengolahan data.
8. Sebelum sistem komputerisasi digunakan, hendaklah diuji secara seksama dan dipastikan mampu memberikan hasil yang diinginkan. Jika akan menggantikan sistem manual, kedua sistem tersebut hendaklah

berjalan bersamaan dalam kurun waktu tertentu, sebagai bagian pengujian dan validasi.

9. Pemasukan atau perubahan data hendaklah dilakukan oleh personil yang berwenang. Hendaklah ada cara yang tepat untuk mencegah pemasukan data yang tidak sah termasuk penggunaan kunci, kartu pas (*pass cards*), kode pribadi dan akses terbatas untuk masuk ke terminal komputer. Hendaklah ditetapkan prosedur untuk penerbitan, pembatalan dan pengubahan otorisasi untuk memasukkan dan mengubah data, termasuk penggantian kata sandi pribadi (*personal passwords*). Hendaklah dipertimbangkan ada sistem untuk mencatat usaha mengakses sistem oleh personil yang tidak berwenang.
10. Data hendaklah diperiksa secara berkala untuk memastikan data telah dipindahkan secara akurat dan benar.
11. Apabila data kritis dimasukkan secara manual (misal: berat dan nomor bets bahan awal selama proses penimbangan), hendaklah dilakukan pemeriksaan tambahan terhadap ketepatan catatan yang dibuat. Pemeriksaan ini dapat dilakukan oleh operator kedua atau dengan cara elektronik yang tervalidasi.
12. Sistem hendaklah mencatat identitas operator yang memasukkan atau mengonfirmasi data kritis. Otorisasi perubahan data yang dimasukkan hendaklah terbatas pada personil yang ditunjuk. Tiap perubahan data kritis yang dimasukkan hendaklah diotorisasi dan dicatat dengan mencantumkan alasan perubahan. Hendaklah dipertimbangkan agar sistem dapat membuat catatan lengkap mengenai semua pemasukan dan perubahan data (*audit trail*).
13. Perubahan terhadap sistem atau program komputer hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur tetap yang mencakup ketentuan melakukan validasi, pemeriksaan, pengesahan dan pelaksanaan perubahan. Perubahan tersebut hanya dapat diterapkan setelah disetujui oleh personil penanggung jawab sistem tersebut. Perubahan hendaklah dicatat. Tiap perubahan signifikan hendaklah divalidasi.
14. Untuk keperluan audit mutu, data yang disimpan secara elektronik hendaklah dapat dicetak.
15. Hendaklah data diamankan secara elektronik atau fisik terhadap kerusakan yang disengaja atau tidak disengaja, sesuai dengan Butir 10.8 Bab 10 Dokumentasi. Hendaklah data tersimpan diperiksa terhadap aksesibilitas, ketahanan dan ketepatan. Jika ada usul perubahan terhadap peralatan komputer atau programnya, pemeriksaan tersebut di atas hendaklah dilakukan pada frekuensi yang sesuai dengan medium penyimpanan yang digunakan.
16. Data hendaklah diproteksi dengan membuat *back-up* data secara berkala. *Back-up* data hendaklah disimpan selama diperlukan di lokasi terpisah dan aman.
17. Hendaklah tersedia sistem alternatif yang memadai untuk dioperasikan apabila terjadi kerusakan atau gangguan terhadap sistem. Waktu yang diperlukan untuk penggunaan sistem alternatif tersebut hendaklah

disesuaikan dengan tingkat urgensi penggunaannya. Contoh: informasi yang dibutuhkan untuk melakukan penarikan kembali harus segera tersedia dalam waktu singkat.

18. Prosedur yang berlaku jika terjadi kerusakan atau kegagalan pada sistem hendaklah ditetapkan dan divalidasi. Tiap kegagalan dan tindakan perbaikan yang dilakukan hendaklah dicatat.
19. Hendaklah dibuat prosedur untuk mencatat dan menganalisis penyimpangan, serta untuk menetapkan tindakan perbaikan yang dilakukan.
20. Jika servis komputer memakai jasa agen dari luar perusahaan hendaklah dibuat persetujuan resmi yang mencakup pernyataan yang jelas mengenai tanggung jawab agen jasa tersebut (lihat Bab 11 Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak).
21. Bila pelulusan bets untuk dijual atau diedarkan menggunakan sistem komputerisasi, maka sistem tersebut hendaklah mengenali bahwa hanya kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) yang berwenang meluluskan bets dan sistem secara jelas dapat mengidentifikasi dan mencatat personil yang meluluskan bets.

**ANEKS 8****CARA PEMBUATAN BAHAN BAKU AKTIF OBAT YANG BAIK****BAB 1****PENDAHULUAN****Tujuan**

Pedoman ini ditujukan untuk memberikan panduan mengenai Cara Pembuatan Bahan Aktif Obat yang Baik (CPBAOB) menurut sistem yang sesuai untuk mengelola mutu. Pedoman ini juga digunakan untuk membantu memastikan bahwa Bahan Aktif Obat (BAO) memenuhi persyaratan mutu dan kemurnian yang diklaim atau sifat yang dimilikinya.

Pada pedoman 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 pedoman 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.

Pedoman ini secara keseluruhan tidak mencakup aspek keselamatan kerja bagi personil yang terlibat dalam pembuatan, demikian juga aspek perlindungan lingkungan. Pengawasan tersebut adalah bagian tanggung jawab dari pabrik pembuat dan diatur oleh perundang-undangan nasional.

Pedoman ini tidak ditujukan untuk menetapkan persyaratan registrasi atau memodifikasi persyaratan farmakope dan tidak memengaruhi kewenangan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) untuk menetapkan persyaratan registrasi terkait BAO dalam konteks wewenang untuk memberikan ijin edar/ ijin industri. Seluruh komitmen terhadap dokumen registrasi harus dipenuhi.

**Ruang Lingkup**

Pedoman ini berlaku untuk pembuatan BAO yang digunakan sebagai produk obat untuk manusia. Pedoman 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 pedoman ini, namun hendaklah dilakukan sesuai dengan CPOB termasuk Aneks 1.

Pedoman ini mencakup BAO yang dibuat dengan cara sintesis kimia, ekstraksi, kultur jaringan/fermentasi, perolehan kembali atau kombinasi apa pun dari proses tersebut. Pedoman spesifik untuk BAO yang dibuat dengan kultur jaringan/fermentasi dijelaskan dalam Bab 18 Pedoman Spesifik untuk BAO yang Dibuat dengan Kultur Sel/ Fermentasi.

Pedoman ini tidak mencakup darah utuh dan plasma karena Pedoman CPOB edisi 2006 Aneks 5 Pembuatan Produk Darah menjelaskan persyaratan rinci untuk pengambilan dan pengujian darah. Namun, pedoman ini mencakup BAO yang dibuat dengan menggunakan darah atau plasma sebagai bahan awal. Sebagai tambahan, pedoman ini tidak berlaku untuk produk ruahan yang dikemas, namun berlaku untuk seluruh bahan awal aktif lain yang belum dijelaskan dalam Pedoman CPOB edisi 2006, khususnya Aneks 2 Pembuatan Produk Biologi, 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 Klinis berisi panduan yang hanya berlaku untuk pembuatan BAO yang digunakan untuk pembuatan obat investigasi untuk uji klinis.

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 CPBAOB, sesuai yang ditetapkan dalam pedoman 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 CPBAOB 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 CPBAOB tidak berlaku untuk tahapan sebelum bahan awal BAO yang ditetapkan mulai digunakan.

**Tabel 1: Aplikasi untuk Pedoman Pembuatan BAO**

Jenis Pembuatan	Penerapan Pedoman ini pada tahap (ditunjukkan dengan warna abu-abu) yang digunakan pada jenis pembuatan ini				
Pembuatan Kimiawi	Produksi Bahan Awal BAO	Pemasukan Bahan awal BAO ke dalam proses	Produksi Produk Antara	Isolasi dan Purifikasi	Proses Fisis dan Pengemasan
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 potongan/irisasi atau serbuk herbal	Pengumpulan tanaman dan/atau penanaman dan panen	Pemotongan/pengirisan			Proses Fisis dan Pengemasan
Bioteknologi : Fermentasi/ kultur sel	Pengadaan bank sel induk 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



1

## **BAB 2**

### **MANAJEMEN MUTU**

#### **Prinsip**

- 2.1 Mutu hendaklah menjadi tanggung jawab seluruh personil 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 personil 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 Personil 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 Hendaklah tidak 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 BPOM, defisiensi CPBAOB yang serius, cacat produk dan tindakan yang terkait (misal keluhan yang berhubungan dengan mutu, penarikan kembali produk, tindakan oleh BPOM 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 hendaklah tidak 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 daluwarsa 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 dan 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 CPBAOB 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 Personil**

- 3.1 Hendaklah tersedia personil 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 personil yang terlibat dalam pembuatan produk antara dan BAO hendaklah ditetapkan secara tertulis.
- 3.3 Pelatihan hendaklah dilakukan secara berkala oleh personil yang terqualifikasi dan hendaklah meliputi, minimal, kegiatan tertentu yang dilakukan karyawan dan aspek CPBAOB yang berkaitan dengan fungsi karyawan tersebut. Catatan pelatihan hendaklah disimpan. Pelatihan hendaklah dinilai secara periodik.

#### **Higiene Perorangan**

- 3.4 Personil hendaklah menerapkan sanitasi yang baik dan kebiasaan sehat.
- 3.5 Personil 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 Personil 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 Personil yang menderita penyakit infeksi atau memiliki luka terbuka pada permukaan yang terpapar di tubuh hendaklah tidak melaksanakan kegiatan yang dapat memengaruhi mutu BAO. Tiap personil 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 personil medis yang terqualifikasi memutuskan bahwa keterlibatan personil 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 personil 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 personil. 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 non-steril 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 personil, 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, hendaklah tidak 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 dirawat 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 perawatan.
- 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, hendaklah tidak 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 perawatan 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 reproduisibel. 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 menghindari pembentukan atau cemaran terbawa (misal: hasil degradasi atau mikroorganisme 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 penerimaan 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 hendaklah tidak 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, pengawas-an dan distribusi hendaklah disimpan minimal 1 tahun setelah tanggal daluwarsa 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 personil 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 penerimaan 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 personil 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 penerimaan-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 personil yang melakukan dan personil 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 pembandingan, 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 penerimaan yang ditetapkan;
- g) tanda tangan personil 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 mutu dari tahap proses tidak kritis dapat dikaji oleh personil 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 dipelakukan 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 tangker yang tidak didedikasikan untuk satu produk, hendaklah ada jaminan tidak ada kontaminasi silang yang berasal dari tangker. 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 personil 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 penerimaannya hendaklah ditetapkan berdasarkan informasi yang diperoleh selama tahap pengembangan atau data riwayat.

- 8.12 Kriteria penerimaan 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 personil 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 Pedoman 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 hendaklah tidak 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.
- 8.21 Proses *blending* hendaklah diawasi dan didokumentasikan secara mema-dai serta bets hasil *blending*, hendaklah diuji kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang telah ditentukan.
- 8.22 Catatan bets dari proses *blending* hendaklah memungkinkan ketertelusuran kembali ke bets individual yang merupakan bagian dari *blend*.
- 8.23 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*.
- 8.24 Jika *blending* dapat memberi dampak buruk terhadap stabilitas, hendaklah dilakukan uji stabilitas pada bets hasil *blending* terakhir.
- 8.25 Tanggal daluwarsa atau uji ulang bets hasil *blending* hendaklah didasarkan pada tanggal pembuatan *tailings* atau bets pada *blending* yang tertua.

#### **Pengawasan terhadap Kontaminasi**

- 8.26 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 sentrifus 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 hendaklah tidak mengakibatkan degradasi atau kontaminasi mikroba terbawa dalam jumlah yang dapat mengubah secara buruk profil impuritas BAO yang telah ditentukan.
- 8.27 Proses produksi hendaklah dilakukan dengan suatu cara yang akan mencegah kontaminasi pada produk antara atau BAO oleh bahan lain.

- 8.28 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 hendaklah tidak 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 personil 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 kadaluwarsa, tanggal kadaluwarsa 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 kembali.

## **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 analitis 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 daluwarsa, 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 personil 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 daluwarsa 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 daluwarsa. 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 Daluwarsa dan Uji Ulang**

- 11.27 Jika produk antara dimaksudkan untuk ditransfer di luar pengendalian manajemen bahan pabrik pembuat serta tanggal daluwarsa dan uji ulang telah disetujui, hendaklah tersedia informasi stabilitas pendukung (misal: data yang dipublikasikan, hasil uji).
- 11.28 Tanggal daluwarsa atau uji ulang BAO hendaklah berdasarkan pada evaluasi data yang berasal dari studi stabilitas. Umumnya digunakan tanggal uji ulang, bukan tanggal daluwarsa.
- 11.29 Tanggal daluwarsa 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 daluwarsa 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 personil 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 penerimaan 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 penerimaan 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 peralat-an; 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 dipraktikkan 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 lobang 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 analitis 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 CPBAOB 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 *major*) 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 betas pertama yang diproduksi atau diuji dengan menggunakan perubahan tersebut.
- 13.7 Potensi perubahan kritis yang memengaruhi pengujian ulang atau tanggal daluwarsa 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
  - d) penggunaan atau pemusnahan produk antara atau BAO yang dikembalikan

**BAB 15**  
**PENANGANAN KELUHAN TERHADAP PRODUK DAN**  
**PENARIKAN KEMBALI PRODUK**

- 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 personil 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 kembali produk antara atau BAO.
- 15.5 Prosedur penarikan kembali hendaklah menetapkan siapa yang dilibatkan dalam mengevaluasi informasi, bagaimana penarikan kembali dimulai, siapa yang diinformasikan tentang penarikan kembali dan bagaimana bahan yang ditarik kembali diperlakukan.
- 15.6 Pada situasi yang serius atau berpotensi mengancam kehidupan, BPOM dan/atau otoritas internasional hendaklah diinformasikan dan dimintakan sarannya.

## **BAB 16**

### **PEMBUATAN DAN ANALISIS BERDASARKAN KONTRAK**

- 16.1 Semua Penerima Kontrak hendaklah memenuhi CPBAOB seperti tercantum dalam Pedoman 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 CPBAOB 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 CPBAOB 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 CPBAOB.
- 16.5 Jika subkontrak diizinkan, Penerima Kontrak hendaklah tidak 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 CPBAOB seperti dijelaskan dalam Pedoman 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 daluwarsa.

**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.

**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 CPBAOB 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 daluwarsa 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 BPOM. Pabrik orisinal dapat merespons BPOM 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 kembali, seperti yang tercantum pada Bab 15, untuk semua keluhan dan penarikan kembali 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 BPOM atau dengan keduanya. Investigasi terhadap penyebab keluhan atau penarikan kembali 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 Kembalian**

- 17.15 Produk kembalian 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 CPBAOB 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 dapar) 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 penerimaan 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 cemaran.

**Pemeliharaan Bank Sel dan Penyimpanan Catatannya**

- 18.9 Akses ke bank sel hendaklah dibatasi untuk personil 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 Personil 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 seluler 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 bets 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 KLINIS****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 klinis 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 CPBAOB yang tepat hendaklah diterapkan pada produksi BAO untuk digunakan dalam uji klinis 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 klinis.
- 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 klinis 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 klinis, 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 klinis 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 klinis 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 klinis 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 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 uatu bets dari BAO untuk uji klinis 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 daluwarsa dan uji ulang yang didefinisikan pada Butir 11.27 – 11.30 berlaku untuk BAO yang sudah ada juga digunakan pada uji klinis. Untuk BAO yang baru Butir 11.27 – 11.30 lazimnya tidak berlaku pada tahap awal uji klinis.

**Dokumentasi**

- 19.21 Hendaklah ada suatu sistem untuk memastikan bahwa informasi yang diperoleh selama pengembangan dan pembuatan BAO untuk uji klinis didokumentasikan dan tersedia.
- 19.22 Pengembangan dan implementasi metode analisis yang digunakan untuk mendukung pelulusan suatu Bets BAO untuk uji klinis 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.

**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 cemaran 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 bergantung 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.

#### **OTORITA PENGAWASAN**

9. Radiofarmaka mempunyai komponen bahan obat dan bahan radioaktif. Oleh karena itu ada dua Otorita Pengawasan 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 personil (termasuk petugas pembersihan dan perawatan) 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 personil 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. Personil pendukung akademis dan personil teknis hendaklah memiliki pendidikan pasca-sarjana yang diperlukan atau pelatihan teknis dan pengalaman sesuai dengan fungsinya.
12. Personil 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 personil hendaklah dilakukan pada saat perekrutan dan kemudian secara berkala. Perubahan status kesehatan pribadi (misal dari hasil tes hematologi) dapat mengakibatkan personil tersebut dikeluarkan sementara dari area di mana terdapat paparan sinar radiasi.
13. Jumlah personil 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, personil 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 156-183.
16. Untuk memastikan keselamatan kerja dalam pembuatan radiofarmaka, para personil 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 personil yang terlibat dalam proses produksi, perawatan 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 personil yang bekerja secara langsung dalam kegiatan preparasi dan produksi radiofarmaka dan personil 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 personil yang terqualifikasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada pelatihan personil yang bekerja dalam area bersih dan area steril, area beradiasi tinggi atau area *biohazard*.
23. Catatan pelatihan hendaklah dibuat dan penilaian terhadap efektivitas program pelatihan hendaklah dibuat secara periodik.

**BANGUNAN DAN PERALATAN****Bangunan****Umum**

24. Bangunan dan fasilitas hendaklah didesain sedemikian rupa sehingga memberikan proteksi kepada personil 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 personil dari kontaminasi radioaktif.
26. Untuk memastikan keamanan personil 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 radioaktifitas, 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 personil yang terlibat.
35. Ruang kecil dan terpisah hendaklah disediakan untuk preparasi

radiofarmaka yang berasal dari pasien. Untuk menghindari 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 personil 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 personil 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 hendaklah tidak disirkulasi; lubang udara keluar hendaklah didesain untuk menghindari 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 personil baik di dalam maupun di luar fasilitas.
42. Bak cuci hendaklah tidak 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 menghindari 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 personil 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 perawatan bangunan tidak menyebabkan dampak merugikan pada mutu produk. Bangunan 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) menghindari 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 tercemar 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 menghindari distribusi vial yang terkontaminasi.
49. *Glove box* dan *enclosure* lain hendaklah juga sering dibersihkan bagian dalam dan luarnya untuk menghindari 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 perawatan 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 personil.
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 menjaga 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 personil
    - Personil 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 personil hendaklah ditentukan secara periodik 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 personil sampel air seni untuk segera dianalisis. Selain itu seluruh personil 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 laminer 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 ( $\text{Sn}^{2+}$ ) 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 betas 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 perawatan 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 Otorita 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 bungkus 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 Otorita 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 Otorita Pengawasan dan kesepakatan internasional. Label radiofarmaka yang terdaftar harus mendapatkan persetujuan dari Otorita 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 kadaluarsa;
  - 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 kembali 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 pembandingan).
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 ( $\text{Sn}^{2+}$ ) sebagai bahan pereduksi, kandungan garam Stano ( $\text{Sn}^{2+}$ ) 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 ( $\text{Sn}^{2+}$ ) (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 daluwarsa.
124. Data stabilitas tambahan hendaklah tersedia, yang mencakup masa simpan yang dinyatakan dari produk nonaktif ketika direkonstitusi dengan aktivitas  $^{99m}\text{Tc}$  tertinggi dan terendah untuk digunakan pada preparasi radiofarmaka bertanda  $^{99m}\text{Tc}$  menggunakan volume rekonstitusi maksimum dan minimum.
125. Data hendaklah tersedia untuk konsentrasi radioaktif tertinggi yang akan digunakan untuk rekonstitusi.
126. Bila bentuk akhir bungkusan 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 otorita pengawasan.

#### **Uji Endotoksin Bakteri**

129. Endotoksin bakteri menyebabkan efek pirogenik. Pengujian pirogen *in-vivo* secara teratur pada kelinci (durasi uji:  $24 \pm 5$  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 bets 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 bets 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 bets. 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 pembanding);
  - 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 daluwarsa.
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 perawatan 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 kembali 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 otorita pengawasan.

#### **DISTRIBUSI DAN PENARIKAN KEMBALI 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 kembali 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  $^{99m}\text{Tc}$   
Hasil nyata, lolosnya  $^{99}\text{Mo}$  ( $^{99}\text{Mo}$ -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 perawatan 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  $^{99m}\text{Tc}$  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 kadaluarsa dan pemerilaannya.
163. Label identifikasi dengan nomor betas bertanggal hendaklah ditempelkan pada vial pereaksi dan perisai wadah sebelum penambahan bahan radioaktif.
164. Lembar catatan radiofarmaka hendaklah disimpan untuk tiap betas bahan. Catatan hendaklah mencantumkan nomor betas, produsen, tanggal penerimaan, tanggal/waktu kadaluarsa, prosedur preparasi, pemastian mutu, dan hasil kalibrasi. Masing-masing dosis dari betas 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  $^{99m}\text{Tc}$  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,  $^{99}\text{Mo}$  *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 ( $\text{Sn}^{2+}$ ) 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 personil.

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**

### **PENGUNAAN 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 *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 tertentu.

**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 betas) 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 betas, 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 betas 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**

28. 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 hendaklah tidak 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 fasilitas yang sesuai (Butir 28).

#### **Irradiator 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.

#### **Irradiator 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 personil 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 daluwarsa 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 daluwarsa, 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, importir maupun tempat di mana produk diluluskan, untuk menyimpan sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal dari tiap betas produk jadi. Industri 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 pembanding dan/atau sampel pertinggal berlaku sebagai riwayat baik untuk betas 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 pembanding untuk bahan awal, bahan pengemas atau produk jadi serta penyimpanan sampel pertinggal untuk produk jadi.
6. Persyaratan spesifik untuk obat investigasi tercantum pada Aneks 6 Pedoman CPOB.
7. Pedoman untuk pengambilan sampel pertinggal untuk obat yang diimport atau didistribusikan secara paralel juga tercakup dalam Aneks ini.

#### **DURASI PENYIMPANAN**

8. Sampel pembanding dan sampel pertinggal dari tiap bets produk jadi hendaklah disimpan sekurangnya satu tahun setelah tanggal daluwarsa. Sampel pembanding 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 daluwarsa 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 Pedoman CPOB. 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 persyaratan 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 kembali produk.

**SAMPEL PEMBANDING DAN PERTINGGAL BILA INDUSTRI FARMASI DITUTUP**

24. Bila industri ditutup dan izin edar dikembalikan, ditarik atau dibatalkan, kemungkinan masih banyak bets produk jadi yang belum kadaluwarsa yang diproduksi oleh industri terkait dan masih beredar. Agar bets tersebut tetap berada di pasar, industri 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 kadaluwarsa dipasarkan.

**ANEKS 12****CARA PENYIMPANAN DAN PENGIRIMAN OBAT YANG BAIK****PRINSIP**

Penyimpanan dan pengiriman adalah bagian yang penting dalam kegiatan dan manajemen rantai pemasokan produk 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 pabrik ke distributor. Aneks ini harus mengacu kepada Bab – Bab terkait di dalam Pedoman CPOB.

**UMUM**

1. Jika gudang industri farmasi bertindak juga sebagai pusat distribusi produk ke konsumen (misal distributor, subdistributor, apotik), maka industri farmasi hendaklah juga menerapkan dan memenuhi pedoman Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB).
2. Mutu produk 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 produk, serta pengendalian kegiatan proses distribusi. Tujuan pedoman ini adalah untuk membantu dalam menjamin mutu dan integritas produk selama proses penyimpanan dan pengiriman produk.
3. Untuk menjaga mutu awal produk, semua kegiatan dalam penyimpanan dan pengirimannya hendaklah dilaksanakan sesuai prinsip CPOB dan CDOB.

**PERSONALIA**

4. Semua personil yang terlibat dalam kegiatan penyimpanan dan pengiriman hendaklah dilatih dalam semua persyaratan dalam Aneks ini dan hendaklah mampu memenuhi persyaratan tersebut.
5. Personil kunci yang terlibat dalam penyimpanan dan pengiriman produk hendaklah memiliki kemampuan dan pengalaman yang sesuai dengan tanggung jawab mereka untuk memastikan bahwa produk disimpan dan dikirimkan dengan tepat.
6. Prosedur dan kondisi kerja bagi karyawan, termasuk karyawan kontrak dan karyawan temporer, serta personil lain yang mempunyai akses pada produk harus dirancang dan dijaga untuk membantu meminimalkan kemungkinan produk jatuh ke pihak yang tidak berwenang.
7. Kode praktik dan prosedur disiplin hendaklah diterapkan untuk mencegah dan menangani situasi di mana personil yang terlibat dalam

penyimpanan dan pengiriman produk diduga atau terbukti terlibat didalam penyalahgunaan dan/atau pencurian.

#### **ORGANISASI DAN MANAJEMEN**

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

#### **MANAJEMEN MUTU**

13. Jika dilakukan transaksi secara elektronis, hendaklah tersedia sistem yang memadai dan prosedur yang jelas untuk menjamin ketertelusuran dan kepastian mutu produk.
14. Hendaklah tersedia prosedur pelulusan produk yang disetujui untuk memastikan bahwa produk dijual dan didistribusikan hanya kepada distributor dan/atau sarana yang berwenang.
15. Hendaklah dibuat prosedur dan catatan tertulis untuk memastikan ketertelusuran distribusi produk.
16. Prosedur tetap harus tersedia untuk semua pekerjaan administratif dan teknis yang dilakukan.

#### **BANGUNAN DAN FASILITAS PENYIMPANAN**

##### **Area Penyimpanan**

17. Produk hendaklah ditangani dan disimpan dengan cara yang sesuai untuk mencegah pencemaran, kecampurbauran dan pencemaran silang.
18. Area penyimpanan hendaklah diberikan pencahayaan yang memadai sehingga semua kegiatan dapat dilakukan secara akurat dan aman.

**Rotasi dan Pengendalian Stok**

19. Hendaklah dilakukan rekonsiliasi stok secara periodik dengan membandingkan jumlah persediaan (stok) sebenarnya dengan yang tercatat.
20. Semua perbedaan stok yang signifikan hendaklah diinvestigasi untuk memastikan bahwa tidak ada kecampur-bauran karena kelalaian, kesalahan pengeluaran dan/atau penyalahgunaan produk.

**PENERIMAAN**

21. Hendaklah dilakukan pemeriksaan jumlah produk pada saat penerimaan untuk memastikan jumlah yang diterima sesuai dengan jumlah yang tercantum dalam catatan penyerahan dari produksi.
22. Produk 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**

23. Industri farmasi hendaklah menginformasikan semua kondisi penyimpanan dan pengangkutan yang sesuai kepada pihak yang bertanggung jawab atas pengangkutan produk. Perusahaan yang mengangkut harus menjamin kepatuhan terhadap ketentuan ini.
24. Catatan pemantauan suhu hendaklah tersedia sesuai dengan Butir 6.193 Bab 6 Produksi.
25. Produk hendaklah disimpan dan diangkut dengan memenuhi prosedur sedemikian hingga kondisi suhu dan kelembaban relatif yang tepat dijaga, misal menggunakan *cold chain* untuk produk yang tidak tahan panas.
26. Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk melakukan investigasi dan penanganan terhadap penyimpangan persyaratan penyimpanan, misal penyimpangan suhu.

**Kendaraan dan Perlengkapan**

27. Kendaraan dan perlengkapan yang digunakan untuk mengangkut, menyimpan atau menangani produk 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 pencemaran.



28. Rancangan dan penggunaan kendaraan dan perlengkapan harus bertujuan untuk meminimalkan risiko kesalahan dan memungkinkan pembersihan dan/atau pemeliharaan yang efektif untuk menghindari pencemaran, penumpukan debu atau kotoran dan/atau efek merugikan terhadap produk yang didistribusikan.
29. Jika memungkinkan, hendaklah digunakan kendaraan dan perlengkapan tersendiri untuk menangani produk.
30. Alat untuk memantau kondisi di dalam kendaraan dan wadah pengiriman, misal suhu dan kelembaban, hendaklah dikalibrasi.
31. Kendaraan dan wadah pengiriman hendaklah mempunyai kapasitas yang memadai untuk penempatan secara teratur berbagai kategori produk selama pengangkutan.
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**

33. Seluruh produk hendaklah disimpan dan dikirimkan dalam wadah pengiriman yang tidak mengakibatkan efek merugikan terhadap mutu produk, dan memberikan perlindungan yang memadai terhadap pengaruh eksternal, termasuk pencemaran.
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.
35. Jika pengiriman produk di luar pengendalian sistem manajemen industri farmasi, hendaklah diberi label yang mencantumkan nama dan alamat industri farmasi, kondisi pengiriman khusus dan ketentuan lain yang dipersyaratkan termasuk simbol-simbol keamanan. Lihat ketentuan CDOB.
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**

37. Pengiriman dan pengangkutan produk hendaklah dimulai hanya setelah menerima pesanan resmi atau rencana penggantian produk yang resmi dan didokumentasikan.
38. Hendaklah dibuat catatan pengiriman produk dan minimal meliputi informasi berikut:
  - a) tanggal pengiriman;
  - b) nama dan alamat perusahaan pengangkutan;
  - c) nama, alamat dan status penerima (misal apotek, rumah sakit,

- klinik);
- d) deskripsi produk, meliputi nama, bentuk sediaan dan kekuatan (jika tersedia);
  - e) jumlah produk, misal jumlah wadah dan jumlah produk per wadah;
  - f) nomor bets dan tanggal daluwarsa;
  - g) kondisi pengangkutan dan penyimpanan yang ditetapkan; dan
  - h) nomor unik untuk order pengiriman.

Lihat ketentuan CDOB.

- 39. Catatan pengiriman hendaklah berisi informasi yang cukup untuk menjamin ketertelusuran dan mempermudah penarikan kembali jika diperlukan.
- 40. Cara pengangkutan, termasuk kendaraan yang digunakan, hendaklah dipilih dengan hati-hati, dengan mempertimbangkan semua kondisi, termasuk iklim dan variasi cuaca.
- 41. Hendaklah dilakukan validasi pengiriman untuk membuktikan bahwa seluruh kondisi penyimpanan terpenuhi pada seluruh rantai distribusi.
- 42. Produk tidak boleh dipasok setelah tanggal daluwarsa, atau mendekati tanggal daluwarsa.
- 43. Pengangkutan dan produk transit, apabila gudang industri farmasi bertindak juga sebagai pusat pengiriman kepada pelanggan, maka industri farmasi hendaklah juga memenuhi ketentuan CDOB.

#### **DOKUMENTASI**

- 44. Hendaklah tersedia prosedur dan catatan tertulis yang mendokumentasikan seluruh kegiatan yang berhubungan dengan penyimpanan dan pengiriman produk, termasuk semua tanda terima dan hal terkait yang dapat diterapkan. Nama penerima produk tersebut hendaklah tercantum dalam semua dokumen terkait.
- 45. Hendaklah tersedia mekanisme untuk melakukan transfer informasi, baik informasi mengenai mutu atau regulasi antara pabrik dan pelanggan maupun transfer informasi kepada Badan POM sesuai persyaratan.
- 46. Catatan yang terkait dengan penyimpanan dan distribusi produk hendaklah disimpan dan dengan mudah tersedia jika diminta oleh Badan POM sesuai dengan CPOB.
- 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.
- 48. Apabila catatan dibuat dan disimpan secara elektronik, hendaklah tersedia *backup* untuk mencegah kehilangan data.

**KELUHAN**

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

**KEGIATAN KONTRAK**

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

**ANEKS 13  
PELULUSAN PARAMETRIS****PRINSIP**

Definisi pelulusan parametris adalah sistem pelulusan yang dapat memberikan kepastian bahwa mutu produk sudah sesuai dengan yang diinginkan berdasarkan informasi yang terkumpul selama proses pembuatan dan pemenuhan persyaratan CPOB yang khusus terkait dengan pelulusan parametris.

Pelulusan parametris hendaklah memenuhi persyaratan umum CPOB, dan Aneks terkait serta pedoman berikut ini.

**PELULUSAN PARAMETRIS**

1. Pengujian dan pengawasan selama-proses yang komprehensif diakui dapat lebih memberikan kepastian pemenuhan spesifikasi produk jadi dibanding pengujian akhir produk.
2. Pelulusan parametris dapat disahkan untuk parameter spesifik tertentu sebagai alternatif terhadap pengujian rutin produk jadi. Otorisasi untuk pelulusan parametris hendaklah diberikan, ditolak atau dibatalkan bersama oleh semua pihak yang bertanggung jawab terhadap penilaian produk bersama dengan Pemastian Mutu.

**PELULUSAN PARAMETRIS UNTUK PRODUK STERIL**

3. Aneks ini hanya terkait dengan bagian dari pelulusan parametris untuk pelulusan rutin produk jadi tanpa melakukan uji sterilitas. Eliminasi uji sterilitas hanya berlaku bila dapat dibuktikan bahwa semua kondisi proses sterilisasi tervalidasi yang ditetapkan sebelumnya telah dicapai.
4. Uji sterilitas hanya memberikan peluang untuk mendeteksi kegagalan mayor dari sistem pemastian sterilitas karena keterbatasan statistik dari metode yang digunakan.
5. 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.
6. Pada saat ini pelulusan parametris hanya diberlakukan untuk produk yang disterilisasi akhir dalam wadah akhirnya.
7. Metode sterilisasi menurut persyaratan dengan penggunaan uap air, panas kering dan radiasi pengion dapat dipertimbangkan untuk memberlakukan pelulusan parametris.
8. Pelulusan parametris tidak dapat dipertimbangkan untuk produk yang sama sekali baru, karena riwayat hasil uji sterilitas yang memuaskan merupakan bagian dari kriteria penerimaan. Pada kasus produk baru yang hanya mengalami perubahan minor yang tidak memengaruhi kepastian sterilitas, data uji sterilitas yang sudah ada dari produk lain

dapat dipertimbangkan.

9. Hendaklah dilakukan analisis risiko terhadap sistem pemastian sterilitas yang difokuskan pada evaluasi kemungkinan pelulusan produk yang tidak disterilkan.
10. Industri farmasi yang akan menerapkan pelulusan parametris hendaklah mempunyai riwayat yang memuaskan terhadap pemenuhan persyaratan CPOB.
11. 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.
12. Industri farmasi yang menerapkan pelulusan parametris hendaklah memiliki seorang teknisi yang terqualifikasi dan berpengalaman dalam bidang pemastian sterilitas dan seorang ahli mikrobiologi yang terqualifikasi.
13. Desain dan validasi awal hendaklah memastikan integritasnya dipertahankan dalam semua kondisi yang relevan.
14. Sistem pengendalian perubahan hendaklah mempersyaratkan pengkajian perubahan oleh personil yang bertanggung jawab terhadap pemastian sterilitas.
15. Hendaklah disediakan sistem pengendalian kontaminasi mikroba dalam produk sebelum proses sterilisasi.
16. 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.
17. 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.
18. Data tambahan berikut hendaklah dikonfirmasi sebelum pelulusan tiap betas produk.
  - a) Semua program perawatan dan pemeriksaan rutin sterilisator yang digunakan telah dilakukan.
  - b) Semua perbaikan dan modifikasi telah disetujui oleh teknisi yang berpengalaman dalam bidang pemastian sterilitas dan mikrobiologis.
  - c) Semua alat ukur dalam status terkalibrasi.
  - d) Pola muatan terkait sudah tercakup dalam validasi terakhir sterilisator yang digunakan.
19. Jika pelulusan parametris sudah diberikan, keputusan untuk pelulusan atau penolakan betas hendaklah berdasarkan spesifikasi yang telah disetujui. Ketidaksesuaian spesifikasi pelulusan parametris tidak dapat digantikan oleh uji sterilitas yang memenuhi syarat.

## **ANEKS 14**

### **MANAJEMEN RISIKO MUTU**

#### **PENDAHULUAN DAN RUANG LINGKUP APLIKASI**

Aneks ini mengacu pada 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.

#### **PENDAHULUAN**

1. Meskipun terdapat beberapa contoh penggunaan Manajemen Risiko Mutu di industri farmasi saat ini, namun ruang lingkungannya 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 ke dipahami bahwa risiko adalah kombinasi kemungkinan terjadi kerusakan (pada kesehatan masyarakat) dan tingkat keparahan dari kerusakan tersebut.

Namun demikian adalah sulit mencapai pemahaman bersama di antara kepelbagaian pihak yang berkepentingan 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 kepelbagaian pihak yang berkepentingan, termasuk pasien dan praktisi kesehatan juga industri dan pemerintah, perlindungan terhadap pasien mutlak dipertimbangkan sebagai yang terpenting dalam penilaian risiko terhadap mutu produk

3. Adalah wajar bila 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 yang digunakan dalam uji klinis.

Suatu pendekatan Manajemen Risiko Mutu yang efektif dapat lebih menjamin mutu yang tinggi dari produk kepada pasien melalui usaha proaktif mengidentifikasi dan mengendalikan masalah mutu potensial selama pengembangan dan pembuatan.

Selain itu, penggunaan Manajemen Risiko Mutu dapat membuat pengambilan keputusan lebih baik bila terjadi masalah mutu.

Manajemen Risiko Mutu yang efektif dapat memberi kemudahan dalam pengambilan keputusan dengan informasi yang lebih lengkap, dapat meningkatkan keyakinan Badan POM akan kemampuan perusahaan dalam menangani risiko potensial dan secara menguntungkan dapat memengaruhi tingkat dan rentang pengawasan Badan POM.

4. Tujuan pedoman ini adalah memberikan metode pendekatan sistematis pada Manajemen Risiko Mutu.

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 produk jadi selama siklus-hidup produk.

5. Tidak selalu perlu dan tepat—menggunakan proses manajemen risiko yang formal (menggunakan metode yang telah diketahui dan/atau prosedur internal seperti Protap). Penggunaan proses manajemen risiko informal (menggunakan metode empiris dan/ atau prosedur internal) juga bisa diterima.
6. Penggunaan Manajemen Risiko Mutu yang tepat dapat memberi kemudahan namun tidak meniadakan kewajiban industri untuk memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan tidak dapat menggantikan komunikasi yang diperlukan antara industri dan Badan POM.

#### **RUANG LINGKUP**

7. Pedoman ini menyediakan prinsip dan beberapa perangkat untuk mengkaji risiko mutu yang dapat diterapkan pada berbagai aspek pembuatan obat.

Aspek tersebut mencakup pengembangan, proses pembuatan, distribusi, inspeksi dan pendaftaran/ pengkajian proses yang mencakup sejak pembuatan sampai penggunaan bahan aktif obat, produk jadi, produk biologi dan produk bioteknologi (termasuk penggunaan bahan baku aktif, pelarut, bahan pengisi, bahan pengemas dan label produk jadi, produk biologi dan produk bioteknologi).

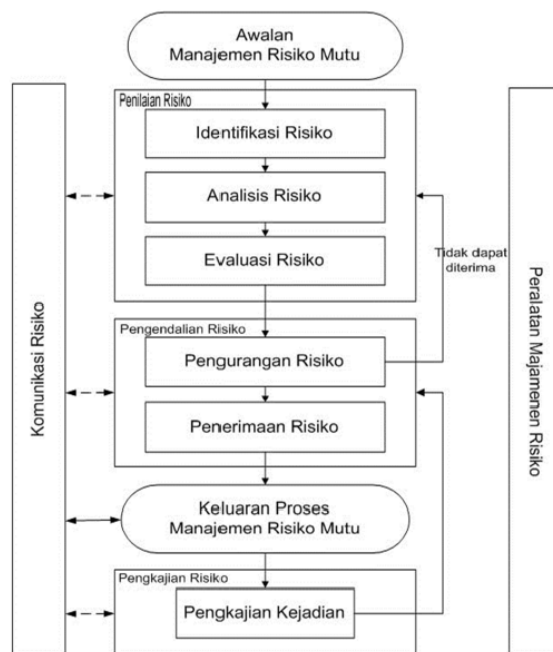
#### **PRINSIP MANAJEMEN RISIKO MUTU**

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 produk jadi 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 semua elemen pada tingkat rincian yang setara dengan risiko yang spesifik.



Gambar 1

Bagan 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

10. 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, hukum, statistik dan klinis) sebagai tambahan terhadap individu yang mempunyai pengetahuan tentang proses Manajemen Risiko Mutu.

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**

11. Manajemen Risiko Mutu hendaklah mencakup proses sistematis yang dirancang untuk mengkoordinasi, memberi kemudahan dan membuat pengambilan keputusan lebih baik secara ilmiah dalam hal 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 bahaya potensial, ancaman atau pengaruh pada kesehatan manusia yang relevan untuk penilaian risiko.
  - Tentukan pemimpin dan sumber daya yang diperlukan.
  - Tetapkan batas waktu, hasil yang akan dilaporkan dan tingkat pengambilan keputusan yang layak untuk proses manajemen risiko.

#### **Penilaian Risiko**

12. 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 penetapan masalah atau risiko yang dipersoalkan yang diuraikan dengan baik . Ketika risiko yang dimaksud telah diuraikan dengan baik, perangkat manajemen mutu yang layak dan jenis informasi yang diperlukan untuk mengarahkan pertanyaan tentang risiko akan lebih mudah teridentifikasi. Sebagai bantuan untuk menguraikan secara jelas risiko untuk tujuan penilaian risiko, berikut ini tiga pertanyaan dasar yang dapat dipakai:
  1. Apa yang mungkin menjadi salah?
  2. Probabilitas akan terjadi kesalahan?
  3. Apa konsekuensi yang mungkin terjadi (tingkat keparahan)?
13. 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 kepedulian pemangku kepentingan. Identifikasi risiko dengan mengajukan pertanyaan “Apa yang mungkin menjadi salah?”, termasuk mengidentifikasi kemungkinan konsekuensi. Hal ini merupakan dasar untuk langkah selanjutnya dalam proses Manajemen Risiko Mutu.
14. Analisis risiko adalah estimasi terhadap risiko terkait bahaya yang diidentifikasi. Hal tersebut merupakan proses kualitatif atau kuantitatif dari kemungkinan terjadi tingkat keparahan bahaya. Dalam beberapa perangkat manajemen risiko, kemampuan untuk mendeteksi bahaya, juga faktor dalam mengestimasi risiko.
15. Evaluasi risiko membandingkan risiko yang sudah diidentifikasi dan dianalisis terhadap kriteria risiko yang ditentukan. Tiga pertanyaan dasar di atas dipakai sebagai kekuatan pembuktian dalam evaluasi risiko.

16. 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.

17. 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 deskripsi kualitatif, seperti “tinggi”, “sedang” atau “rendah”, yang hendaklah didefinisikan serinci mungkin.

Kadang-kadang sebuah skor risiko digunakan untuk menetapkan lebih lanjut deskripsi 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 perhitungan risiko relatif untuk mengombinasikan tingkat *yang* berjenjang antara tingkat keparahan dan probabilitas ke dalam perkiraan risiko relatif secara keseluruhan.

Langkah antara dalam proses pemberian skor terkadang dapat menggunakan estimasi risiko kuantitatif.

### **Pengendalian Risiko**

18. 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 signifikan risiko. Pembuat keputusan mungkin menggunakan proses yang berbeda, termasuk analisis keuntungan-biaya, untuk memahami tingkat yang optimal terhadap pengendalian risiko.

19. 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?
20. Pengurangan risiko terfokus pada proses untuk mengurangi atau menghindarkan risiko mutu bila melampaui tingkat yang disetujui (dapat diterima) (lihat Gambar 1).

Pengurangan risiko mungkin termasuk tindakan yang diambil untuk mengurangi tingkat keparahan dan probabilitas kerusakan.

Proses yang memperbaiki kemampuan deteksi 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 mengkaji ulang penilaian risiko untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi perubahan yang mungkin terjadi setelah penerapan proses pengurangan risiko.

21. Risiko yang dapat diterima 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 diterima 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 serta hendaklah diputuskan berdasarkan kasus per kasus.

#### **Komunikasi Risiko**

22. 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 dan didokumentasikan (lihat Gambar 1: garis penuh).

Komunikasi mungkin melibatkan pihak yang berkepentingan; misal, Badan POM dan industri, industri dan pasien, internal perusahaan, industri atau Badan POM, dll.

Informasi mungkin terkait dengan keberadaan, sifat, bentuk, probabilitas, tingkat keparahan, tingkat penerimaan, pengendalian, perlakuan, tingkat deteksi 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.

### **Kajian Risiko**

23. Manajemen risiko hendaklah menjadi proses manajemen mutu yang berkesinambungan. Hendaklah diterapkan mekanisme untuk meninjau atau memantau kejadian (yang menimbulkan risiko).
24. Keluaran/hasil proses manajemen risiko hendaklah dikaji untuk mencatat penggunaan 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 Manajemen Risiko Mutu awal, baik kejadian tersebut direncanakan (misal, hasil pengkajian produk, inspeksi, audit, pengendalian perubahan) maupun yang tidak direncanakan (misal, akar penyebab masalah dari investigasi penyimpangan, penarikan kembali produk jadi).

Frekuensi pengkajian hendaklah didasarkan pada tingkat risiko.

Pengkajian risiko dapat termasuk mempertimbangkan kembali keputusan penerimaan risiko.

### **METODOLOGI MANAJEMEN RISIKO (MRM)**

25. Manajemen Risiko Mutu mendukung pendekatan secara ilmiah dan praktis dalam pengambilan keputusan. MRM menyediakan metode terdokumentasi, transparan, serta dapat diulang dalam menyelesaikan langkah proses Manajemen Risiko Mutu berdasarkan pengkajian pengetahuan terkini tentang penilaian probabilitas, tingkat keparahan dan kadang-kadang kemampuan mendeteksi risiko.
26. 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 dilakukan terus memberikan informasi berguna yang dapat mendukung topik seperti penanganan keluhan, cacat mutu,

penyimpangan dan alokasi sumber daya.

27. 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)*
- Penyarangan dan pemberian skala (pemeringkatan) risiko
- *Perangkat statistik pendukung*

28. Mungkin sesuai untuk menggunakan perangkat tersebut di area tertentu yang berhubungan dengan mutu bahan aktif obat dan produk jadi. Metode Manajemen Risiko Mutu dan perangkat statistik pendukung dapat digunakan secara kombinasi (misal, Penilaian *Risiko Probabilistik*). Pemakaian gabungan keduanya memberikan fleksibilitas yang dapat memfasilitasi aplikasi prinsip Manajemen Risiko Mutu.

29. 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**

30. 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 paragraf 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.

31. Pelatihan personil industri dalam proses Manajemen Risiko Mutu menunjang pengertian yang lebih baik terhadap proses pengambilan keputusan serta membangun kepercayaan diri dalam memberikan keluaran Manajemen Risiko Mutu.
32. Manajemen Risiko Mutu hendaklah diintegrasikan ke dalam kegiatan yang dilakukan sekarang dan didokumentasikan secara tepat.

33. Beberapa contoh penggunaan Manajemen Risiko Mutu dalam kegiatan dan aktivitas industri:
  - Pengembangan
  - Fasilitas, peralatan dan sarana penunjang
  - Manajemen bahan
  - Produksi
  - Pengujian di laboratorium dan uji stabilitas
  - Pengemasan dan pelabelan
34. Contoh penggunaan Manajemen Risiko Mutu dalam fungsi pengawasan Badan POM:
  - Aktivitas inspeksi dan penilaian

## **GLOSARIUM**

Dalam Pedoman ini digunakan definisi berikut; dalam konteks lain terminologi ini dapat mempunyai arti yang berbeda.

### **Adjuvan**

Zat kimia atau biologi yang dapat meningkatkan respon imun terhadap antigen

### **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, personil, peralatan atau tempat lainnya.

### **Aferesis** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Proses memperoleh secara selektif satu komponen darah atau lebih dari donor dengan cara mengambil darah utuh, memisahkannya dengan cara sentrifugasi atau filtrasi ke masing-masing komponen darah dan mengembalikan yang tidak diperlukan kepada donor.

### **Aferesis Platelet** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Prosedur di mana darah diambil dari donor, kemudian fraksi platelet konsentrat dipisahkan, dan komponen darah yang tersisa serta plasma residual diinfuskan kembali ke donor yang sama.

### **Agens Biologi** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Mikroorganisme, termasuk mikroorganisme yang direkayasa secara genetika, kultur sel dan endoparasit, terlepas dari apakah bersifat patogenis atau tidak.

### **Akurasi**

Kedekatan hasil yang diperoleh terhadap nilai sesungguhnya dari suatu pengukuran atau analisis. Bias adalah penyimpangan sistematis dari nilai sesungguhnya.

### **Alat Penghubung Steril**

Suatu alat yang menghubungkan dua tabung tanpa memengaruhi sterilitas bagian dalam alat.

### **Alergoid.**

Alergen yang dimodifikasi secara kimia untuk mengurangi reaktivitas IgE.

### **Analisis Risiko**

1. Metode untuk menilai dan mengarakterisasi parameter kritis fungsi dari suatu peralatan atau proses.
2. Estimasi risiko yang berhubungan dengan bahaya yang sudah diidentifikasi.

### **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.

**Area 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.

**Area Terkendali** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Area yang dikonstruksi dan dioperasikan sedemikian rupa sehingga dapat diupayakan pengendalian dari masuknya udara yang berpotensi mengakibatkan pencemaran dan mikroba keluar secara tidak sengaja.

**Area Terkungkung** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Area yang dibangun dan dilengkapi peralatan pengendali dan saringan udara serta dioperasikan sedemikian rupa untuk menghindarkan pencemaran lingkungan luar oleh agens biologi yang berasal dari dalam area.

**Arsip Spesifikasi Produk** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Arsip referensi yang mengandung, atau merujuk pada arsip yang mengandung seluruh informasi yang dibutuhkan dalam rangka penyusunan konsep rincian instruksi tertulis untuk pengolahan, pengemasan, uji pengawasan mutu, pelulusan bets dan pengiriman obat investigasi.

**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 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/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 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.

**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 Pembungkus** (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

Terdiri dari satu atau lebih wadah dan komponen lain yang penting sebagai pengungkung wadah dan fungsi keselamatan lain.

Wadah sekali-pakai terbuat dari gelas atau bahan lain yang sesuai, sedangkan komponen penunjang dapat terdiri dari wadah timbal untuk pelindung radiasi, stirofom, kaleng dan boks atau drum.

**Bahan Ruahan** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Plasma, serbuk, pasta atau bahan cairan yang dibuat dengan cara fraksionasi dari plasma yang disatukan.

**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 dan Fasilitas**

Bangunan dan fasilitas yang dibutuhkan untuk meningkatkan kinerja pembuatan obat.

**Bank sel.**

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

**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.

**Bank sel kerja (BSK).**

*Pool* homogen dari mikroorganisme atau sel, yang terdistribusi secara merata ke sejumlah wadah yang berasal dari BSI yang disimpan sedemikian rupa untuk memastikan stabilitas dan untuk digunakan dalam produksi.

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

**Bapeten**

Badan Pengawas Tenaga Nuklir adalah suatu lembaga Pemerintah nonkementerian (LPNK) yang berada di bawah dan bertanggung jawab kepada Presiden Republik Indonesia.

Bapeten bertugas melaksanakan pengawasan terhadap segala kegiatan pemanfaatan tenaga nuklir di Indonesia melalui peraturan perundangan, perizinan dan inspeksi sesuai dengan peraturan perundang-an yang berlaku.

**Batas Bertindak**

Kriteria yang ditetapkan, yang apabila terlewati harus segera dilakukan tindakan korektif dan tindak lanjut.

**Batas Waspada**

Kriteria yang ditetapkan, yang memberi peringatan dini terhadap potensi kecenderungan penyimpangan dari kondisi normal; tidak menjadi keharusan untuk mengambil tindakan korektif tetapi memerlukan penyelidikan lebih lanjut.

**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 hewan diartikan sebagai hewan yang berbagi lingkungan yang sama dan dijaga oleh personil yang tidak kontak dengan kelompok non-BPT.

**Bejana Kriogenis** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Wadah statis atau bergerak yang diisolasi terhadap panas, didesain untuk menampung gas cair atau gas kriogenis. Gas dipindahkan dalam bentuk gas atau cairan

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

**Benih virus kerja (BVK)**

Sama seperti BSK tetapi dalam kaitannya dengan virus

**Bank transgenik kerja**

Sama seperti BSK tetapi untuk tanaman transgenik atau hewan.

**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.

**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.

**Biogenerator** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Suatu sistem tertutup seperti fermentator di mana bahan biologi dimasukkan bersama bahan lain agar terjadi proses multiplikasi sel atau reaksi yang menghasilkan suatu bahan lain. Biogenerator biasanya dilengkapi dengan peralatan asesori untuk pengaturan, pengendalian, penyambungan, penambahan bahan dan pengeluaran bahan.

**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).

**Bundel Silinder** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Rakitan dari sejumlah silinder yang disatukan dengan ketat dalam satu bingkai dan dihubungkan satu sama lain dengan *manifold*, diangkut dan digunakan sebagai satu unit.

**Bungkusan** (dalam Pembuatan Radio-farmaka)

Produk lengkap setelah proses pembungkusan. Bungkusan terdiri dari radiofarmaka, bahan pembungkus dan bahan pelindung radiasi yang memenuhi standar keselamatan pengangkutan dan siap untuk distribusi.

**Catatan Sesi** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Catatan yang menghubungkan rincian pengumpulan atau sesi perolehan kembali yang relevan langsung kepada nomor donasi, dan berisi informasi [yang] menghubungkan bahan kritis yang digunakan pada donor.

**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.

**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.

**Darah** ( dalam Pembuatan Produk Darah)

Darah utuh yang diambil dari seorang donor tunggal dan diproses untuk tujuan transfusi atau pembuatan produk darah.

**Diluluskan atau Disetujui**

Status bahan atau produk yang diizinkan untuk digunakan pada pengolahan, pengemasan atau distribusi.

**Dispensing**

Kegiatan menimbang, menghitung dan menyerahkan bahan untuk digunakan dalam produksi.

**Ditolak**

Status bahan atau produk yang tidak diizinkan untuk digunakan dalam pengolahan, pengemasan atau distribusi.

**Dokumen Perintah** (khusus dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

Dokumen berisikan instruksi untuk membuat, mengemas dan/atau mengirim suatu jumlah tertentu unit obat investigasi.

**Dokumentasi**

Seluruh prosedur, instruksi dan catatan tertulis yang berkaitan dengan pembuatan obat.

**Donor** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Seseorang dengan kesehatan normal dan riwayat medis baik yang dengan sukarela memberikan darah atau plasma untuk tujuan terapi.

**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.

**Eksvivo.**

Prosedur dilakukan pada jaringan atau sel di luar tubuh makhluk hidup,

kemudian dikembalikan ke tubuh yang hidup.

**Eluat Generator Radionuklida** (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

Larutan yang mengandung radionuklida anak yang diperoleh dari elusi generator radioisotop.

**Elusi** (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

Suatu metode untuk mengeluarkan zat teradsorpsi dari bahan padat pengadsorpsi (seperti resin penukar ion) dengan menggunakan cairan.

**Enclosure** (dalam Pembuatan Radiofarmaka; lihat juga **Glove Box**)

Suatu struktur yang terdiri dari ruangan yang dikungkung untuk maksud tertentu.

**Endotoksin**

Bagian dari membran luar dinding sel bakteri Gram negatif, dan suatu molekul kompleks dengan berat molekul tinggi yang terdiri dari lipid A, inti polisakarida (lipopolisakarida) dan rantai antigenik spesifik-O, yang menimbulkan demam apabila diinjeksikan ke dalam tubuh manusia atau mamalia lain. Lihat juga **Pirogen**.

**Evakuasi** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Menghilangkan sisa gas yang terdapat dalam wadah dengan cara memvakumkan.

**Evaluasi Risiko** (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Perbandingan risiko yang diestimasi terhadap risiko yang diketahui kriteria risikonya menggunakan skala kuantitatif atau kualitatif untuk menetapkan signifikansi risiko.

**Faktor VIII yang Dikriopresipitasi** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Sediaan mentah mengandung Faktor VIII yang diperoleh dari unit tunggal (atau kumpulan kecil) plasma darah yang diperoleh dari darah utuh atau dengan cara plasmaferesis, melalui proses yang melibatkan pembekuan, pencairan kembali dan presipitasi.

**Fasilitas** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Semua area yang digunakan untuk mengoleksi, memproses, melakukan uji kompatibilitas, penyimpanan atau distribusi darah dan komponen darah.

**Fasilitas Fraksinasi** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Fasilitas ke mana plasma yang ditentukan untuk fraksinasi lanjut diangkut.

**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 dikhususkan untuk bahan atau produk tertentu.

**Fasilitas Tersendiri**

Ruang yang dilengkapi peralatan dan fasilitas penunjang yang diperlukan, termasuk pengendali udara, yang digunakan untuk pembuatan hanya satu produk atau sekelompok produk yang sejenis. Peralatan mungkin juga tersendiri.

**Fasilitas Tetap** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Fasilitas berizin, dengan alamat jalan – yang melakukan tahap (-tahap) pembuatan produk darah.

**Fermentor.**

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

**Gas** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Substansi atau campuran substansi yang secara sempurna berbentuk gas pada tekanan 1,013 bar (101,325 kPa) dan suhu plus 15°C atau mempunyai tekanan uap lebih dari 3 bar (300 kPa) pada suhu plus 50°C.

**Gas Bertekanan** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

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

**Gas Cair** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Gas yang berubah sebagian menjadi fase cair (gas di atas cairan) pada suhu minus 50°C apabila diisi di bawah tekanan.

**Gas Kriogenis** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Gas yang menjadi cair pada tekanan 1,013 bar pada suhu di bawah minus 150°C.

**Gas Medisinal**

Gas atau campuran gas yang diberikan secara medis kepada pasien untuk kebutuhan terapeutis, diagnostis atau profilaksis melalui tindakan farmakologi dan diklasifikasikan sebagai obat.

**Gas Ruahan** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Gas yang ditujukan untuk penggunaan medisinal, yang telah melalui seluruh proses kecuali pengemasan akhir.

**Gas Yang Dapat Dicairkan** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Gas yang tetap dalam kondisi cair di dalam tabung gas pada suhu dan tekanan pengisian yang normal.

**Gen.**

Urutan DNA yang mengkode satu atau lebih protein.

**Generator Radionuklida** (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

Suatu sistem di mana radionuklida anak (yang memiliki waktu paruh pendek) dipisahkan dengan cara elusi atau cara lain dari radionuklida induk (yang memiliki waktu paruh panjang) dan kemudian digunakan untuk produksi sediaan radiofarmaka.

**Glove Box** (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

- (1) Boks kedap udara atau bertekanan negatif yang umumnya terbuat dari bahan sintesis transparan di mana zat radioaktif, misal tritium atau plutonium, dapat ditangani dengan aman menggunakan sarung tangan yang dapat masuk ke dalam boks.
- (2) *Enclosure* yang digunakan untuk mengungkung bahan berbahaya dan dapat diakses operator melalui portal sarung tangan atau lubang terbatas lain.

**Hapten.**

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

**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.

**Hibridoma.**

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

**Higiene Perorangan**

Kewajiban tiap personil mengamati peraturan mengenai kesehatan kerja, pemeliharaan dan perlindungan kesehatan personil, demikian pula pengawasan higiene terhadap proses pembuatan obat yang harus diterapkan oleh personil.

**Hot Cell** (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

Ruang yang terkungkung sangat ketat di mana zat beradioaktivitas tinggi dapat ditangani dengan menggunakan *manipulator* dari jarak jauh. Keseluruhan proses dapat diamati melalui jendela yang terbuat dari kaca timbal sehingga tidak membahayakan personalia.

**Hot Laboratory** dalam Pembuatan Radiofarmaka)

Fasilitas yang didesain sedemikian rupa untuk penanganan zat dengan radioaktivitas tinggi secara aman. Suatu *hot lab* biasanya berisi satu atau lebih *hot cell*.

**Identifikasi Risiko** (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Penggunaan sistim informasi untuk mengidentifikasi potensi sumber bahaya mengacu kepada pertanyaan tentang risiko atau uraian masalah.

**Impuritas Residual Teoritis Maksimum (IRTM)** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Impuritas gas yang kemungkinan berasal dari retropolusi dan tertinggal sesudah tabung (gas) mengalami perlakuan awal sebelum proses pengisian. Penghitungan IRTM hanya relevan bagi gas bertekanan dan anggapan bahwa gas tersebut adalah benar-benar murni.

**Industri/Importir Obat Investigasi** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Industri atau importir yang mendapatkan otorisasi dari pemerintah untuk membuat atau mengimpor obat investigasi untuk uji klinis.

**Inspeksi Diri**

Audit yang dilakukan oleh orang dalam organisasi sendiri untuk memastikan pemenuhan terhadap CPOB dan peraturan pemerintah.

**Investigator** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Personil yang bertanggung jawab terhadap pelaksanaan uji klinis di tempat uji. Apabila uji dilakukan oleh suatu tim yang terdiri dari beberapa personil, maka investigator (atau dapat disebut Kepala Investigator) adalah pimpinan tim tersebut.

**In vivo.**

Prosedur yang dilakukan di dalam organisme hidup.

**Iradiasi** (dalam Pembuatan Produk darah)

Proses untuk menghasilkan produk steril, atau penurunan tingkat probabilitas adanya mikroorganisme viabel ke jumlah yang dapat diterima, atau yang digunakan untuk pencegahan penyakit GVH melalui pengurangan jumlah limfosit T viabel dengan cara radiasi pengionisasi.

**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.

**Karantina**

Status bahan atau produk yang dipisahkan secara fisik atau dengan sistem tertentu, sementara menunggu keputusan apakah bahan atau produk tersebut ditolak atau disetujui penggunaannya untuk pengolahan, pengemasan atau distribusi.

**Kasus 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.

**Katup** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Alat untuk membuka dan menutup wadah.

**Katup Retensi Tekanan Minimum** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Katup yang dilengkapi sistem satu arah untuk mempertahankan tekanan yang ditentukan (kira-kira 3 - 5 bar di atas tekanan atmosfer) sehingga mencegah pencemaran selama pemakaian.



**Katup Satu-arah** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)  
Katup yang didesain untuk aliran sistem satu arah saja.

**Kegiatan Ketersamaran** (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)  
Prosedur di mana satu pihak atau lebih dalam proses uji klinis dijaga agar tidak menyadari *treatment assignment(s)* yang diberikan. Kegiatan ketersamaran tunggal biasanya mengacu pada subyek tidak menyadari dan kegiatan ketersamaran ganda apabila subyek, penyelidik, pemantau uji dan pada beberapa kasus analis data tidak menyadari *treatment assignment(s)* yang diberikan.

**Detektabilitas** (dalam Manajemen Risiko Mutu)  
Kemampuan menemukan atau menentukan keadaan, keberadaan, atau fakta *hazard*.

**Kemasan Langsung** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)  
Wadah atau bentuk kemasan lain yang bersentuhan langsung dengan produk obat atau obat untuk investigasi.

**Kemasan Luar**  
Kemasan yang di dalamnya dimasukkan wadah yang langsung berisi obat (wadah primer).

**Kepekaan (Sensitivitas)**  
Suatu istilah yang menjelaskan batas deteksi dari reaksi spesifik yang menggunakan bahan pereaksi atau sistem tes. Dokumen menetapkan tingkat kepekaan yang harus dicapai.

**Kerusakan** (dalam Manajemen Risiko Mutu)  
Kerusakan bagi kesehatan, termasuk kerusakan yang dapat terjadi akibat penurunan mutu atau ketersediaan produk.

**Kit Radiofarmaka**  
Pada umumnya berupa suatu vial yang berisi komponen nonradionuklida dari sediaan radiofarmaka, biasanya dalam bentuk produk steril tervalidasi dan kepada produk tersebut ditambahkan radionuklida yang dikehendaki atau di mana radionuklida tersebut diencerkan lebih dahulu sebelum digunakan secara medis.

**Kode Randomisasi** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)  
Suatu daftar di mana perlakuan yang diberikan kepada masing-masing subyek dari proses randomisasi teridentifikasi.

**Komponen Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)  
Komponen darah terapanik (sel darah merah, sel darah putih, plasma, platelet) yang disiapkan dengan cara sentrifugasi, filtrasi dan pembekuan menggunakan metodologi bank darah konvensional.

**Komunikasi Risiko** (dalam Manajemen Risiko Mutu)  
Menyebarkan informasi tentang risiko dan manajemen risiko antara para pembuat keputusan dan pemangku kepentingan lain.

**Kontaminasi silang**  
Pencemaran suatu bahan atau produk dengan bahan atau produk lain.

**Kualifikasi Desain (KD)**

Dokumen yang memverifikasikan bahwa desain dari fasilitas, sistem dan peralatan sesuai untuk tujuan yang diinginkan.

**Kualifikasi Instalasi (KI)**

Dokumentasi yang memverifikasikan bahwa seluruh aspek kunci dari instalasi peralatan atau sistem telah sesuai dengan tujuan desainnya dan mengikuti rekomendasi yang diberikan oleh industri pembuat.

**Kualifikasi Kinerja (KK)**

Dokumentasi yang memverifikasikan bahwa fasilitas, sistem dan peralatan, yang telah terpasang dan difungsikan, dapat bekerja secara efektif dan memberi hasil yang dapat terulang, berdasarkan metode proses dan spesifikasi yang disetujui.

**Kualifikasi Operasional (KO)**

Dokumentasi yang memverifikasikan bahwa seluruh fasilitas, sistem dan peralatan yang telah diinstalasi atau dimodifikasi berfungsi sesuai rancangan pada rentang operasional yang diantisipasi.

**Kultur Sel** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Hasil pertumbuhan sel *in-vitro* yang diisolasi dari mikroba multisel.

**Leukaferesis** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Proses pengambilan darah dari donor, pemisahan leukosit konsentrat dari darah tersebut, kemudian komponen darah yang tersisa dan plasma residual diinfuskan kembali ke donor.

**Leukosit** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Leukosit yang diperoleh dengan cara pemisahan dari darah utuh atau melalui aferesis dan disuspensikan ke dalam sedikit volume plasma dari donasi darah yang sama.

**Linearitas (metode analisis)**

Kemampuan metode memberikan hasil (dalam batas rentang yang ditetapkan) yang langsung atau tidak langsung sebanding dengan konsentrasi analit yang terdapat dalam sampel.

**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.

**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.

**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 layak dimana seluruh produk akan diturunkan, baik secara langsung atau melalui sistem lot benih.

**Lot Benih Induk** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Biakan suatu mikroorganisme dari suatu ruahan yang dipindahkan sedemikian rupa ke dalam wadah dalam suatu operasi tunggal untuk memastikan homogenitasnya, mencegah pencemaran dan menjamin stabilitasnya. Sebuah lot benih induk dalam bentuk cairan lazimnya disimpan pada suhu minus 70°C atau kurang. Lot benih induk yang dikeringkan melalui pembekuan (*freeze dried*) disimpan pada suhu tertentu untuk menjamin stabilitasnya.

**Lot Benih Kerja** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Lot Benih Kerja yang berasal dari Lot Benih Induk dan dimaksudkan untuk penggunaan dalam produksi rutin. Lot Benih Kerja didistribusikan dalam wadah-wadah dan disimpan seperti halnya dengan Lot Benih Induk.

**Lot Pengisian (Lot Akhir)** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Sekumpulan produk akhir dalam wadah tertutup rapat, yang homogen dalam hal komposisi dan risiko pencemaran selama proses pengisian dan, bila perlu, pengeringan atau pengolahan lanjut lain seperti pemanasan. Dengan demikian suatu lot pengisian adalah yang telah diisi dan yang perlu dikeringkan dalam satu sesi kerja.

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

**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 Risiko**

Aplikasi sistematis terhadap kebijakan manajemen mutu, prosedur, serta penerapan sampai tugas penilaian, pengendalian, komunikasi, dan peninjauan risiko.

**Manajemen Risiko Mutu**

Proses sistematis untuk penilaian, pengendalian, komunikasi serta pengkajian risiko mutu obat selama siklus-hidup produk.

**Manifold** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Peralatan berbentuk pipa yang dirancang khusus sehingga memungkinkan satu atau lebih wadah gas dapat diisi secara serempak dari satu sumber.

**Monosepsis (aksenik).**

Organisme tunggal dalam kultur yang tidak terkontaminasi dengan organisme lain.

**Mutu**

1. Totalitas karakteristik suatu entitas yang menyatakan kemampuannya memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan dibutuhkan. Kinerja yang handal dan konsisten dari suatu produk atau layanan sesuai standar yang ditetapkan.
2. Derajat rangkaian sifat yang melekat pada produk, sistem atau proses yang memenuhi persyaratan (lihat pengertian khusus untuk mutu bahan aktif obat dan obat).

**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.

**Obat**

Semua sediaan untuk penggunaan manusia dengan tujuan memulihkan atau mengetahui kondisi fisiologis atau patologis untuk kebaikan pengguna sediaan.

**Obat Kembalian**

Obat yang dikirim kembali ke gudang pabrik atau penyalur.

**Obat Untuk Investigasi** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Bahan aktif atau plasebo dalam bentuk obat untuk pengujian atau penggunaan sebagai pembanding dalam suatu uji klinis, termasuk produk yang telah memperoleh izin edar yang digunakan atau dibentuk (diformulasi atau dikemas) dengan cara berbeda dari bentuk yang telah diotorisasi, atau apabila digunakan untuk indikasi yang tidak diotorisasi atau untuk mendapatkan informasi tambahan tentang bentuk yang telah diotorisasi.

**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.

**Pabrik Pemisahan Komponen Udara** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Pabrik pemisahan komponen udara mengambil udara dari atmosfer dan melakukan pemisahan komponen udara ke gas oksigen, nitrogen dan argon melalui proses purifikasi, pembersihan, kompresi, pendinginan, pencairan dan distilasi.

**Pelepasan Tekanan** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Melepaskan tekanan hingga mencapai tekanan atmosfer.

**Pelulusan Produk**

Proses yang memungkinkan suatu produk dikeluarkan dari status karantina dengan menggunakan sistem dan prosedur untuk menjamin produk jadi tersebut memenuhi spesifikasi pelulusannya.

**Pemangku Kepentingan**

Individu, kelompok, atau organisasi yang dapat memengaruhi, dipengaruhi atau menerima risiko. Pembuat keputusan mungkin pemangku kepentingan juga. Pemangku kepentingan utama yang dimaksud dalam pedoman ini adalah pasien, tenaga profesi kesehatan, Badan POM, dan industri.

**Pemantauan Mutu**

Bagian dari program pemastian mutu yang berhubungan dengan pemeliharaan dan peningkatan mutu khususnya mengenai pelaksanaan identifikasi dan penggunaan indikator untuk mendeteksi variasi dari standar atau spesifikasi.

**Pemasok**

Seseorang yang menyediakan obat dan bahan atas permintaan. Para pemasok mungkin adalah agen, perantara, distributor, industri atau pedagang. Apabila memungkinkan, para pemasok harus mempunyai izin dari instansi yang berwenang.

**Pemasok yang Disetujui**

Pemasok bahan awal yang diketahui asal-usulnya, diakui dan dapat dipercaya berdasarkan pengalaman dari pasokan yang seluruhnya memenuhi spesifikasi, dikemas dengan benar serta utuh pada saat penerimaan dan bila mungkin juga didasarkan pada proses penilaian pemasok.

**Pemastian Mutu**

Seluruh kegiatan terencana dan sistematis yang dilakukan dalam sistem mutu dan dilakukan sesuai kebutuhan untuk meyakinkan bahwa suatu barang akan memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan.

**Pembebasan disengaja.**

Pembebasan organisme hasil rekayasa genetika dengan sengaja ke lingkungan.

**Pembuangan Limbah** (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

Penempatan limbah zat radioaktif di dalam fasilitas yang sesuai tanpa tujuan untuk digunakan kembali.

**Pembuat Keputusan** (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Personil yang kompeten serta berwenang untuk membuat keputusan Manajemen Risiko Mutu yang tepat dan tepat waktu.

**Pembungkusan** (dalam Pembuatan Radiofarmaka)

Kegiatan merakit komponen yang diperlukan untuk membungkus secara lengkap zat radioaktif.

**Pelulusan Parametris**

Sistem pelulusan yang dapat memberikan kepastian bahwa mutu produk sudah sesuai dengan yang diinginkan berdasarkan informasi yang terkumpul selama proses pembuatan dan pemenuhan persyaratan CPOB yang khusus terkait dengan Pelulusan Parametris.

**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.

**Pembuatan** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Seluruh proses kegiatan dalam pembuatan produk darah, mulai dari penerimaan darah utuh, penerimaan komponen darah (sesudah pengambilan darah) sampai mendapatkan produk akhir dari komponen darah.

**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.

**Penandaan (dengan label)**

Tindakan yang melibatkan penyeleksian label yang benar dengan informasi yang dibutuhkan, disusul dengan pemeriksaan kesiapan jalur pengemasan dan aplikasi dari label tersebut.

**Penandaan Radioaktif**

1. Inkorporasi unsur radioaktif ke dalam suatu senyawa dengan tujuan untuk meneliti metabolisme, nasib dan pemanfaatannya.
2. Menandai (hormon, enzim atau zat lain) dengan perunut radioaktif (isotop radioaktif digunakan sebagai perunut).

**Penanggung Jawab (PJ).**

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.

**Penanggung Jawab (PJ)** untuk lembaga penyedia darah atau jaringan. Istilah ini setara dengan istilah "Responsible Person" pada EU42.

**Penarikan Kembali 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 terhadap bahan awal atau produk antara atau produk jadi selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

**Pendonor Rutin** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Seseorang yang secara rutin menyumbangkan darah atau plasma (dalam dua tahun terakhir), sesuai dengan interval waktu minimum, pada pusat donasi yang sama.

**Pendonor Ulang** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Seseorang yang telah menyumbang darah atau plasma sebelumnya, namun tidak dalam dua tahun terakhir pada pusat donasi yang sama.

**Penerimaan Risiko** (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Keputusan untuk menerima risiko.

**Pengambilan Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Prosedur di mana donasi darah tunggal ditampung di dalam larutan antikoagulan dan/atau larutan stabilisasi.

**Pengawasan Mutu**

Semua upaya pengawasan yang dilakukan selama pembuatan produk dan dirancang untuk menjamin agar produk senantiasa memenuhi spesifikasi, identitas, kekuatan, kemurnian dan karakteristik lain yang telah ditetapkan.

**Pengawasan Selama-Proses**

Pemeriksaan dan pengujian yang ditetapkan dan dilaksanakan selama proses pembuatan produk, termasuk pemeriksaan dan pengujian terhadap lingkungan dan peralatan.

**Pengelolaan Limbah Radioaktif**

Semua kegiatan, administratif dan operasional, yang mencakup penanganan, pengolahan, pengondisian, pengangkutan, penyimpanan dan/atau pembuangan limbah radioaktif.

**Pengemasan**

Bagian siklus produksi yang dilakukan terhadap produk ruahan untuk menghasilkan produk 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.

**Pengendalian Risiko** (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Tindakan pelaksanaan keputusan manajemen risiko.

**Pengiriman** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Proses pengemasan untuk pengiriman dan pengiriman produk yang dipesan untuk uji klinis.

**Pengolahan**

Bagian dari siklus produksi mulai dari penimbangan bahan awal sampai menghasilkan produk ruahan.

**Pengolahan Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Prosedur yang ditetapkan sesudah pengambilan darah dan sebelum uji kompatibilitas darah, termasuk identifikasi unit dari darah yang didonasikan, pembuatan komponen dari unit darah tersebut, uji serologi, pemberian label dan penyimpanan dokumentasi terkait dengan kegiatan ini.

**Pengolahan Ulang**

Pengerjaan ulang seluruh atau sebagian parts produk yang tidak memenuhi

kualitas pada suatu langkah tertentu dari proses produksi agar mutunya dapat diterima sesudah melalui satu atau lebih proses tambahan.

**Pengujian Tambahan** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Pengujian tambahan yang dilakukan untuk untuk memperjelas status serologi sampel yang reaktif berulang pada suatu pengujian penyaringan utama.

**Pengungkung Primer** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Sistem yang mencegah suatu bahan biologi terlepas ke lingkungan luar langsung. Sistem ini menggunakan wadah atau tangki tertutup atau lemari aman biologi dan prosedur untuk keamanan kerja.

**Pengungkung Sekunder** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Sistem yang mencegah suatu bahan biologi terlepas ke lingkungan luar langsung atau ke daerah kerja lain.

**Pengurangan Risiko** (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Tindakan yang diambil untuk mengurangi kemungkinan terjadinya bahaya kerugian dan tingkat keparahan bahaya tersebut.

**Penilaian Risiko** (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Proses sistematis yang mengelola informasi untuk menunjang pengambilan keputusan risiko dalam proses manajemen risiko. Hal ini terdiri dari identifikasi bahaya serta analisis dan evaluasi risiko terkait dengan paparan bahaya tersebut.

**Pengkajian Risiko** (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Pengkajian atau pemantauan hasil akhir proses manajemen risiko yang mempertimbangkan (bila perlu) pengetahuan baru serta pengalaman tentang risiko.

**Penyemburan dengan Gas** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Mengosongkan dan membersihkan tabung gas dengan cara:

- menyembur tabung gas dengan gas yang akan diisi dan evakuasi gas di dalam tabung dengan cara vakum, atau
- menyembur tabung gas dengan gas yang akan diisi sehingga sedikit bertekanan, setelah itu kelebihan tekanan gas dikeluarkan.

**Penyimpanan**

Penyimpanan obat dan bahan sampai pada saat digunakan.

**Perancah**

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

**Permukaan Bersih**

Permukaan tertentu yang memerlukan pembersihan teratur dan digunakan selama pembuatan produk.

**Perolehan Kembali**

Penambahan seluruh atau sebagian produk dari satu betas sebelumnya yang



memenuhi kualitas yang ditetapkan ke bets berikut pada suatu langkah tertentu dari proses produksi.

**Personil Penanggung jawab**

Seseorang yang mempunyai kualifikasi dan pengalaman yang relevan dengan ruang lingkup aktivitas yang dilaksanakannya.

**Persyaratan**

Kebutuhan eksplisit atau implisit atau harapan pasien atau yang berkepentingan (misal, tenaga profesi kesehatan, Badan POM dan Kemenkes). Dalam dokumen tersebut, “persyaratan” tidak hanya mengacu ke undang-undang, peraturan atau persyaratan pemerintah, tetapi juga kebutuhan dan harapan tersebut.

**Pirogen**

Zat yang mengakibatkan reaksi demam apabila disuntikkan ke dalam tubuh manusia. Sumber utama pirogen adalah endotoksin. Lihat juga Endotoksin.

**Plasma (untuk produksi lanjut)** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Fraksi cair yang tertinggal sesudah pemisahan unsur seluler dari darah yang dikumpulkan dalam wadah berisikan zat antikoagulan, atau yang dipisahkan melalui proses penyaringan secara terus-menerus atau sentrifugasi darah yang telah diberikan zat antikoagulan dalam suatu prosedur aferesis.

**Plasma, beku** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Plasma yang diperoleh melalui proses pemisahan darah melebihi waktu 8 jam sesudah donasi dan disimpan pada suhu di bawah minus 20°C.

**Plasma beku-baru** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Plasma yang diperoleh melalui proses pemisahan darah dalam waktu 8 (delapan) jam sesudah donasi, dibekukan secara cepat dan disimpan pada suhu di bawah minus 20°C (lebih baik di bawah minus 30°C)

**Plasma, dikeringkan melalui pembekuan** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Bentuk plasma lain (dari yang disebutkan di atas) yang dibekukan melalui pengeringan untuk diawetkan.

**Plasma, kaya-platelet** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Plasma yang mengandung sedikitnya 70% platelet dari darah utuh aslinya.

**Plasma, pulihan** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Plasma yang diperoleh kembali dari darah utuh yang didonasikan.

**Plasmaferesis** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Prosedur di mana darah diambil dari donor, kemudian fraksi plasma dipisahkan dari komponen darah yang terbentuk dan sedikitnya sel darah merah diinfuskan kembali ke donor yang sama. Proses ini dapat diulang sekali saja.

**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.

**Platelets** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Unsur darah platelet yang diperoleh melalui pemisahan dari darah utuh atau dengan cara aferesis dan disuspensikan dalam sedikit volume plasma dari donor yang sama.

**Presisi** (dari metode analisis)

Tingkat variasi (atau kecocokan) antara hasil uji dari masing-masing sampel terpisah yang diambil dari satu betas bahan atau produk yang homogen.

**Produk Antara**

Tiap bahan atau campuran bahan yang masih memerlukan satu atau lebih tahap pengolahan lanjutan untuk menjadi produk ruahan.

**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.

**Produk Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Semua produk terapan yang berasal dari darah dan plasma manusia, meliputi baik komponen darah yang labil maupun plasma dan derivat sel yang stabil.

**Produk Jadi**

Produk (Obat) yang telah melalui seluruh tahap proses pembuatan.

**Produk Kembalian**

Obat jadi yang telah beredar, yang kemudian dikembalikan ke industri farmasi karena keluhan mengenai kerusakan, daluwarsa, atau alasan lain misalnya kondisi wadah atau kemasan yang dapat menimbulkan keraguan akan identitas, mutu, jumlah dan keamanan obat yang bersangkutan.

**Produk Komparator** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Obat investigasi atau yang telah dipasarkan (produk pembandingan) atau plasebo, yang digunakan dalam uji klinis.

**Produk Ruahan**

Bahan yang telah selesai diolah dan tinggal memerlukan kegiatan pengemasan untuk menjadi obat jadi.

**Produk Ruahan Akhir**

Larutan steril dari produk ruahan dengan nomor betas yang sama, yang diisi dalam wadah akhir.

**Produk Simulasi**

Bahan yang hampir sama secara fisik dan, apabila memungkinkan, karakteristik kimiawinya (seperti viskositas, ukuran partikel, pH, dan lain-lain) dengan produk yang sedang divalidasi. Dalam banyak kasus, karakteristik tersebut terpenuhi dengan cara menggunakan suatu betas produk plasebo.

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

**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.

**Produksi Komponen Darah** (dalam Pembuatan Produk darah)

Seluruh kegiatan dalam pembuatan komponen darah, mulai dari pengambilan darah atau komponen darah, dilanjutkan dengan pengolahan sampai menghasilkan produk jadi komponen darah.

**Prosedur**

Uraian kegiatan yang harus dilakukan serta peringatan yang harus diperhatikan, baik yang langsung maupun tidak langsung berkaitan dengan pembuatan obat.

**Randomisasi** (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

Suatu proses yang menetapkan subyek percobaan menjadi kelompok yang mendapat perlakuan atau kelompok yang dikendalikan (kontrol) dengan menggunakan suatu unsur kesempatan dalam rangka menentukan perlakuan yang akan mengurangi bias.

**Rekonsiliasi**

Perbandingan nilai ketidakcocokan jumlah bahan-bahan masuk dan keluar sesudah selesai suatu proses atau serangkaian proses produksi.

**Revalidasi**

Suatu pengulangan validasi proses untuk memastikan bahwa perubahan proses / peralatan dilakukan sesuai prosedur pengendalian perubahan dan tidak memengaruhi karakteristik proses dan mutu produk.

**Risiko** (dalam Manajemen Risiko Mutu)

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.

**Ruang 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.

**Ruang Steril atau Daerah Steril**

Lihat Ruang Bersih.

**Sampel Representatif**

Sampel yang menggambarkan secara tepat suatu lot atau betas atau sejumlah bahan yang diambil sampel.

**Sanitasi**

Pengendalian higienis terhadap proses produksi, termasuk bangunan, peralatan dan penanganan bahan.

**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.

**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), alogenik (dari manusia lain), yang telah dimanipulasi atau diubah secara *ex vivo*, untuk diberikan pada manusia untuk memperoleh efek terapeutik, diagnostik atau preventif.

**Serum**

Bagian cairan dari darah atau plasma yang dikoagulasi.

**Siklus-hidup Produk**

Seluruh tahap dalam usia produk mulai dari pengembangan awal melalui pemasaran, sampai produk tersebut tidak *diedarkan* lagi.

**Silinder** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Wadah yang didesain untuk menyimpan gas pada tekanan tinggi.

**Sistem**

Suatu kelompok peralatan dengan suatu maksud / tujuan yang sama.

**Sistem Bank Sel** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Sistem di mana betas berurutan dari suatu produk dibuat dengan proses pembiakan sel yang berasal dari satu bank sel induk yang memiliki identitas lengkap serta bebas cemaran. Sejumlah wadah dari bank sel induk digunakan untuk mendapatkan sebuah bank sel kerja. Sistem bank sel divalidasi tingkat pasasenya atau jumlah penggandaan populasinya di luar jumlah yang diperoleh selama produksi rutin.

**Sistem Lot Benih** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Sistem lot benih adalah suatu sistem di mana betas produk yang dibuat secara berurutan berasal dari lot benih induk yang sama dengan jumlah pasase yang telah ditentukan.

**Sistem Mutu**

Gabungan semua aspek dalam suatu sistem yang melaksanakan kebijakan mutu serta memastikan sasaran mutu terpenuhi.

**Sistem Pemastian Sterilitas**

Totalitas semua pengaturan yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan sterilitas produk jadi.

**Sistem Terbuka** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Sistem tertutup yang telah dilanggar namun seluruh upaya dilakukan untuk mempertahankan sterilitas sistem dengan cara menggunakan bahan steril dan teknik penanganan aseptik di dalam suatu area bersih.

**Sistem tertutup.**

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

**Sistem Tertutup untuk Pengambilan dan Pemrosesan Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Sistem pengambilan dan pemrosesan darah dalam wadah yang telah dirakit oleh pembuatnya sebelum sterilisasi, sehingga tidak ada kemungkinan terjadi cemaran bakteri atau virus dari luar setelah pengambilan darah dari donor.

**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.

**Spesifisitas (dari metode analisis)**

Kemampuan untuk menilai dengan jelas analit di antara adanya komponen lain di dalam suatu sampel. Komponen ini biasanya merupakan impuritas, hasil urai atau matriks sampel dll.

**Sponsor** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

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.

**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 Daluwarsa**

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 Pembuatan**

Tanggal yang ditentukan untuk suatu betas yang menunjukkan tanggal penyelesaian pembuatannya.

**Tanggal Uji Ulang**

Tanggal pada saat suatu bahan harus diuji ulang untuk memastikan bahwa bahan tersebut masih dapat digunakan.

**Tanki** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Wadah statis untuk penyimpanan gas cair atau kriogenis.

**Tanker** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Wadah yang terpasang pada kendaraan untuk pengiriman gas cair atau kriogenis.

**Teknik Aseptis**

Rangkaian tindakan yang dilakukan untuk menghindarkan kontaminasi produk oleh mikroorganisme.

**Tempat Pengambilan Darah Berpindah-pindah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Fasilitas yang ditentukan serta diizinkan beroperasi di luar fasilitas tetap berizin. Produk darah yang diambil disalurkan ke fasilitas tetap.

**Terinfeksi** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Kondisi tercemar oleh agens biologi selain dari bahan biologi yang seharusnya ada pada produk sehingga dapat menyebabkan penyebaran infeksi.

**Tingkat Keparahan** (dalam Manajemen Risiko Mutu)

Besaran kemungkinan akibat dari bahaya.

**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.

**Transgenik.**

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

**Tren**

Istilah statistika yang merujuk kepada petunjuk atau nilai perubahan variabel.

**Uji Klinis** (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

Pengujian pada subjek manusia yang bertujuan untuk menemukan atau memverifikasi efek klinis, farmakologis dan/atau farmakodinamis dari suatu obat investigasi dan/atau untuk mengidentifikasi reaksi merugikan dari

produk investigasi dan/atau untuk mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dari satu atau lebih obat investigasi dengan tujuan untuk menentukan keamanan dan/atau khasiatnya.

**Uji Kompatibilitas** ( dalam Pembuatan Produk Darah)

Uji serologi in-vitro yang dilakukan terhadap donor dan penerima sampel darah untuk menentukan kecocokan serologi darah atau komponen darah donor dengan calon penerima.

**Uji Konfirmasi** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Uji tambahan, menggunakan metode alternatif atau penanda (*marker*), yang dilaksanakan pada sampel yang berulang kali reaktif pada skrining utama penentuan kadar, untuk mengonfirmasikan atau mengesampingkan keberadaan penanda viral (*viral marker*) yang spesifik.

**Uji Tekanan Hidrostatik** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Pengujian yang dilakukan untuk alasan keamanan sebagaimana dipersyaratkan oleh peraturan nasional atau internasional untuk menjamin silinder atau tangki dapat bertahan terhadap tekanan tinggi dari gas di dalamnya.

**Unit (dari Darah)**

Volume darah atau salah satu dari komponennya dalam suatu volume yang sesuai dari antikoagulan yang diperoleh dari pengambilan darah tunggal dari satu donor.

**Unit Gerak** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Unit pengambil darah yang beroperasi di luar pusat pengambilan darah yang mempunyai kedudukan tetap.

**Unit Pengambilan Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Lembaga atau badan yang terlibat dalam semua aspek pengambilan dan pengujian darah atau komponen darah manusia, terlepas dari tujuan penggunaannya, serta pemrosesan, penyimpanan dan distribusi bila tujuannya untuk transfusi.

**Validasi**

Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai bahwa tiap bahan, proses, prosedur, kegiatan, sistem, perlengkapan atau mekanisme yang digunakan dalam produksi dan pengawasan akan senantiasa mencapai hasil yang diinginkan.

**Validasi Konkuren**

Validasi yang dilakukan pada saat pembuatan rutin produk untuk dijual.

**Validasi Pembersihan**

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa prosedur pembersihan yang disetujui akan senantiasa menghasilkan peralatan bersih yang sesuai untuk pengolahan obat.

**Validasi Proses**

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses yang dilakukan dalam batas parameter yang ditetapkan dapat bekerja secara efektif dan memberi hasil yang dapat terulang untuk 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.

**Validasi Retrospektif**

Validasi dari suatu proses untuk suatu produk yang telah dipasarkan berdasarkan akumulasi data produksi, pengujian dan pengendalian bets.

**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.

**Zoonosis.**

Penyakit hewan yang dapat menular ke manusia.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd

PENNY K. LUKITO