



PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 7 TAHUN 2024
TENTANG
STANDAR CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa untuk memastikan obat dan bahan obat yang beredar di masyarakat telah memenuhi standar dan/atau persyaratan keamanan, khasiat, dan mutu, perlu mengatur mengenai standar cara pembuatan obat yang baik;
- b. bahwa pengaturan mengenai cara pembuatan obat yang baik sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik, sudah tidak sesuai dengan kebutuhan hukum serta perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang pembuatan obat dan bahan obat sehingga perlu diganti;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, serta untuk melaksanakan Pasal 125 ayat (4) Peraturan Pemerintah Nomor 5 Tahun 2021 tentang Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik;
- Mengingat : 1. Peraturan Pemerintah Nomor 5 Tahun 2021 tentang Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 15, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6617);
2. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);

3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);
4. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 611);

MEMUTUSKAN:

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

BAB I
KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Cara Pembuatan Obat yang Baik yang selanjutnya disingkat CPOB adalah cara pembuatan obat dan/atau bahan obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat dan/atau bahan obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan.
2. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk melakukan kegiatan pembuatan obat atau bahan obat.
3. Obat adalah bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
4. Bahan Obat adalah bahan yang berkhasiat atau tidak berkhasiat yang digunakan dalam pengolahan Obat dengan standar dan mutu sebagai bahan farmasi.
5. Sertifikat CPOB adalah dokumen sah yang merupakan bukti bahwa Industri Farmasi atau sarana telah memenuhi standar CPOB dalam membuat Obat dan/atau Bahan Obat.
6. Petugas adalah pegawai di lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang diberi tugas melakukan pengawasan Obat dan/atau Bahan Obat.
7. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

BAB II CPOB

Pasal 2

- (1) Standar CPOB wajib menjadi acuan bagi:
 - a. Industri Farmasi yang melakukan kegiatan pembuatan Obat dan/atau Bahan Obat;
 - b. lembaga yang melakukan pembuatan Obat sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan; dan
 - c. lembaga yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka.
- (2) Lembaga yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c harus mendapatkan pertimbangan dari lembaga pemerintah nonkementerian yang melaksanakan tugas pemerintahan di bidang pengawasan tenaga nuklir sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (3) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) untuk fasilitas yang melakukan kegiatan pembuatan sediaan radiofarmaka di rumah sakit.
- (4) Fasilitas yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka di rumah sakit sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dalam melakukan proses pembuatan sediaan radiofarmaka wajib mengacu pada ketentuan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai pedoman CPOB di rumah sakit.
- (5) Standar CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. sistem mutu Industri Farmasi;
 - b. personalia;
 - c. bangunan dan fasilitas;
 - d. peralatan;
 - e. produksi;
 - f. cara penyimpanan dan pengiriman Obat yang baik;
 - g. pengawasan mutu;
 - h. inspeksi diri;
 - i. keluhan dan penarikan produk;
 - j. dokumentasi;
 - k. kegiatan alih daya;
 - l. kualifikasi dan validasi;
 - m. pembuatan produk steril;
 - n. pembuatan produk terapi *advanced (advanced therapy medicinal product)*;
 - o. pembuatan bahan aktif biologis dan produk biologi;
 - p. pembuatan gas medisinal;
 - q. pembuatan inhalasi dosis terukur bertekanan;
 - r. pembuatan produk darah;
 - s. pembuatan Obat uji klinik;
 - t. sistem komputerasi;
 - u. cara pembuatan bahan baku aktif Obat yang baik;
 - v. pembuatan radiofarmaka;
 - w. penggunaan radiasi pengion dalam pembuatan Obat;
 - x. sampel pembandingan dan sampel pertinggal;
 - y. pelulusan *real time* dan pelulusan parametris;
 - z. manajemen risiko mutu; dan

- aa. ketentuan khusus narkotika, psikotropika dan prekursor farmasi.
- (6) Standar CPOB sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 3

Pedagang besar farmasi yang melakukan kegiatan pengemasan ulang dan/atau pelabelan ulang Bahan Obat wajib memenuhi ketentuan mengenai pengemasan ulang dan/atau pelabelan ulang pada cara pembuatan bahan baku aktif Obat yang baik dalam standar CPOB sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (5) huruf u.

Pasal 4

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

Pasal 5

- (1) Pengawasan terhadap pemenuhan standar CPOB di sarana dilaksanakan melalui pemeriksaan oleh Petugas.
- (2) Pengawasan sebagaimana pada ayat (1) dilakukan oleh Petugas berdasarkan surat perintah tugas yang dikeluarkan oleh Kepala Badan atau pejabat yang berwenang.

BAB III SANKSI ADMINISTRATIF

Pasal 6

- (1) Industri Farmasi, lembaga yang melakukan pembuatan Obat, atau lembaga yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka yang tidak menerapkan standar CPOB sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) dikenai sanksi administratif berupa:
 - a. peringatan;
 - b. peringatan keras;
 - c. penghentian sementara kegiatan;
 - d. pembekuan Sertifikat CPOB;
 - e. pencabutan Sertifikat CPOB;
 - f. pembekuan perizinan berusaha;
 - g. pembekuan izin edar;
 - h. pencabutan izin edar;
 - i. pencabutan perizinan berusaha;
 - j. larangan mengedarkan untuk sementara waktu dan/atau perintah untuk penarikan kembali Obat atau Bahan Obat dari peredaran; dan/atau
 - k. penutupan akses pengajuan permohonan perizinan berusaha untuk sementara waktu.
- (2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud ayat (1) huruf a, huruf b, huruf c, huruf d, huruf e, huruf g, huruf h, huruf j, dan huruf k dikenakan oleh Kepala Badan.

- (3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf f dan huruf i dikenakan oleh instansi penerbit perizinan berusaha berdasarkan rekomendasi dari Kepala Badan.
- (4) Tata cara pengenaan sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan ayat (3) dilaksanakan sesuai dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai pedoman tindak lanjut pengawasan Obat dan Bahan Obat.

BAB IV KETENTUAN PENUTUP

Pasal 7

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku:

- a. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 40 Tahun 2013 tentang Pedoman Pengelolaan Prekursor Farmasi dan Obat Mengandung Prekursor Farmasi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2013 Nomor 1104); dan
- b. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 1600),

dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 8

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 2 Mei 2024



Plt. KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

LUCIA RIZKA ANDALUSIA

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal

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

ASEP N. MULYANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2024 NOMOR



Balai
Sertifikasi
Elektronik

Dokumen ini telah ditandatangani secara elektronik menggunakan sertifikat elektronik yang diterbitkan oleh Balai Sertifikasi Elektronik (BSrE), Badan Siber dan Sandi Negara
Keaslian Dokumen dapat dicek melalui tautan <https://bsre.bssn.go.id/verifikasi>

LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 7 TAHUN 2024
TENTANG
STANDAR CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

STANDAR CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

PENDAHULUAN

Standar ini merupakan menggantikan standar CPOB sebagaimana telah diatur dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik, yang mengacu pada *PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (PIC/S GMP Guide) doc. PE 009-16* Tahun 2022, *WHO Technical Report Series (TRS) 981* Tahun 2013 (*Annex 2*), *WHO TRS 986* Tahun 2014 (*Annex 5*), *WHO TRS 992* Tahun 2015 (*Annex 3 dan Annex 5*), *WHO TRS 996 (Annex 5)* Tahun 2016, *WHO TRS 999* Tahun 2016 (*Annex 2*), dan *WHO TRS 1025* Tahun 2020 (*Annex 2*).

PRINSIP

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 sangat esensial untuk menjamin bahwa konsumen menerima Obat yang bermutu tinggi. Pembuatan secara sembarangan tidak dibenarkan bagi produk yang digunakan untuk menyelamatkan jiwa, memulihkan atau memelihara kesehatan.
2. Tidaklah cukup bila produk jadi hanya sekedar lulus dari serangkaian pengujian, tetapi yang lebih penting bahwa mutu harus dibentuk ke dalam produk tersebut. Mutu Obat tergantung pada bahan awal, bahan pengemas, proses produksi dan pengendalian mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personel yang terlibat.
3. CPOB merupakan standar yang bertujuan untuk memastikan agar mutu Obat yang dihasilkan sesuai persyaratan dan tujuan penggunaannya; bila perlu dapat dilakukan penyesuaian standar dengan syarat bahwa standar mutu Obat yang telah ditentukan tetap dicapai.
4. Badan Pengawas Obat dan Makanan seharusnya menggunakan standar ini sebagai acuan dalam penilaian penerapan CPOB, dan semua peraturan lain yang berkaitan dengan CPOB seharusnya dibuat minimal sejalan dengan standar ini.
5. Standar ini juga dimaksudkan untuk digunakan oleh Industri Farmasi sebagai dasar pengembangan aturan internal sesuai kebutuhan.
6. Standar ini berlaku terhadap pembuatan Obat dan produk sejenis yang digunakan manusia.

7. Pada standar ini istilah “pembuatan” mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi Obat serta pengawasan terkait.
8. Cara lain selain tercantum di dalam standar ini dapat diterima sepanjang memenuhi prinsip standar ini. Standar ini bukanlah bermaksud untuk membatasi pengembangan konsep baru atau teknologi baru yang telah divalidasi dan memberikan tingkat pemastian mutu minimal ekuivalen dengan cara yang tercantum dalam standar ini.
9. Pada standar ini istilah “seharusnya” menyatakan rekomendasi untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut standar lain yang relevan dengan standar CPOB atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.
10. Standar ini memiliki beberapa aneks yang memberikan penjelasan lebih rinci untuk beberapa area atau aktivitas spesifik. Untuk beberapa proses pembuatan, aneks yang berbeda dapat diterapkan secara simultan (misal aneks untuk pembuatan produk steril dan radiofarmaka dan/atau bahan aktif biologis dan produk biologi).

RIWAYAT PERUBAHAN

Tahun	Judul	Alasan Perubahan
1988	Pedoman CPOB Edisi 1	<ul style="list-style-type: none">• Baru.• Mengacu pada <i>ASEAN Guidelines</i>.
2001	Pedoman CPOB Edisi 2	Pembaharuan pada 10 (sepuluh) bab dan 3 (tiga) addendum.
2006	Pedoman CPOB Edisi 3	<ul style="list-style-type: none">• Mengacu pada WHO TRS 902 Tahun 2002 Aneks 6, WHO TRS 908 Tahun 2003 Aneks 4, WHO TRS 929 Tahun 2005 Aneks 2,3, dan 4, WHO TRS 937 Tahun 2006 Aneks 2 dan 4, dan PIC/S <i>GMP Guide</i> Tahun 2006.• Perubahan pada bab Sistem Manajemen Mutu.• Penambahan bab Kualifikasi dan Validasi serta bab Pembuatan dan Analisis Obat Berdasarkan Kontrak.• Penambahan aneks Pembuatan Produk Steril, aneks Pembuatan Produk Darah, aneks Sistem Komputerisasi, dan aneks Pembuatan Produk Investigasi untuk Uji Klinis.
2012	Pedoman CPOB Edisi 4	<ul style="list-style-type: none">• Mengacu pada PIC/S <i>GMP Guide doc. PE 009-9</i> Tahun 2009, WHO TRS 981 Tahun 2012 Aneks 2, WHO TRS 986 Tahun 2013 Aneks 5, WHO TRS 992 Tahun 2014 Aneks 3 dan 5; WHO TRS 996 Tahun 2015 Aneks 5 dan WHO TRS 999 Tahun 2016 Aneks 2.• Revisi bab Manajemen Mutu, bab Produksi dan aneks Pembuatan Produk Steril.

Tahun	Judul	Alasan Perubahan
		<ul style="list-style-type: none"> ● Penambahan aneks Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik, aneks Pembuatan Radiofarmaka, aneks Penggunaan Radiasi Pengion dalam Pembuatan Obat, aneks Sampel Perbandingan dan Sampel Pertinggal, aneks Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik, aneks Pelulusan Parametris, dan aneks Manajemen Risiko Mutu.
2018	Pedoman CPOB	<ul style="list-style-type: none"> ● Mengacu pada PIC/S <i>GMP Guide doc. PE 009-14</i> Tahun 2018, WHO TRS 981 Tahun 2012 Aneks 2, WHO TRS 986 Tahun 2013 Aneks 5; WHO TRS 992 Tahun 2014 Aneks 3 dan 5, WHO TRS 996 Tahun 2015 Aneks 5 dan WHO TRS 999 Tahun 2016 Aneks 2. ● Perubahan bab Sistem Mutu Industri Farmasi, bab Personalia, bab Bangunan dan Fasilitas, bab Peralatan, bab Produksi, bab Pengawasan Mutu, bab Keluhan dan Penarikan Produk, bab Dokumentasi, bab Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak, dan bab Kualifikasi dan Validasi ● Peleburan bab Sanitasi dan Higiene ke dalam bab Personalia dan bab Bangunan-Fasilitas. ● Perubahan aneks Pembuatan Gas Medisinal, aneks Pembuatan Obat Uji Klinik, aneks Sistem Komputerisasi, dan aneks Uji Pelulusan <i>Real Time</i> dan Pelulusan Parametris. ● Aneks Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik menjadi bab.
2024	Standar CPOB	<ul style="list-style-type: none"> ● Mengacu pada PIC/S <i>GMP Guide doc. PE 009-16</i> Tahun 2022, WHO TRS 981 Tahun 2013 Aneks 2, WHO TRS 986 Tahun 2014 Aneks 5, WHO TRS 992 Tahun 2015 Aneks 3 dan Aneks 5, WHO TRS 996 Tahun 2016 Aneks 5, WHO TRS 999 Tahun 2016 Aneks 2, dan WHO TRS 1025 Tahun 2020 Aneks 2. ● Perubahan Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi, Bab 2 Personalia, Bab 5 Produksi, Bab 6 Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik, Bab 7 Pengawasan Mutu, dan Bab 11 Kegiatan Alih Daya. ● Perubahan Aneks 2 menjadi Aneks 2A Pembuatan Produk Terapi <i>Advanced (Advanced Therapy Medicinal Product)</i> dan Aneks 2B Pembuatan Bahan Aktif Biologis dan Produk Biologi, Aneks 6 Pembuatan Obat Uji Klinik, Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik, dan Aneks 9 Pembuatan Radiofarmaka. ● Penambahan Aneks 14 Ketentuan Khusus Narkotika, Psikotropika dan Prekursor Farmasi.

BAB 1

SISTEM MUTU INDUSTRI FARMASI

PRINSIP

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

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

Konsep dasar Manajemen Mutu, CPOB, dan Manajemen Risiko Mutu adalah saling terkait.

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

Unsur dasar manajemen mutu adalah:

- a. suatu infrastruktur atau sistem mutu Industri Farmasi yang tepat mencakup struktur organisasi, prosedur, proses dan sumber daya; dan
- b. tindakan sistematis yang diperlukan untuk mendapatkan kepastian dengan tingkat kepercayaan yang tinggi, sehingga produk (atau jasa pelayanan) yang dihasilkan akan selalu memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Keseluruhan tindakan tersebut disebut Pemastian Mutu.

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

SISTEM MUTU INDUSTRI FARMASI

- 1.1 Manajemen Mutu adalah suatu konsep luas yang mencakup semua aspek baik secara individual maupun secara kolektif, yang akan memengaruhi mutu produk. Manajemen Mutu adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat, dengan tujuan untuk memastikan bahwa Obat memiliki mutu yang sesuai tujuan penggunaan. Oleh karena itu Manajemen Mutu mencakup juga CPOB.

- 1.2 CPOB diterapkan di semua tahap siklus hidup dari pembuatan Obat untuk uji klinik, transfer teknologi, produksi komersial hingga produk tidak diproduksi lagi. Namun, Sistem Mutu Industri Farmasi dapat meluas ke tahap siklus hidup pengembangan produk seperti diuraikan dalam ICH Q10, yang memfasilitasi inovasi dan perbaikan berkesinambungan serta memperkuat hubungan antara kegiatan pengembangan produk dan kegiatan pembuatan produk.
- 1.3 Luas dan kompleksitas aktivitas perusahaan seharusnya dipertimbangkan saat mengembangkan suatu Sistem Mutu Industri Farmasi yang baru maupun ketika memodifikasi sistem yang sudah ada. Desain sistem seharusnya menggabungkan prinsip-prinsip manajemen risiko yang tepat termasuk penggunaan perangkat yang tepat. Sementara beberapa aspek suatu sistem dapat berlaku di seluruh unit perusahaan dan aspek lain hanya di satu pabrik yang spesifik, keefektifan suatu sistem biasanya ditunjukkan pada tingkat unit.
- 1.4 Suatu Sistem Mutu Industri Farmasi yang tepat bagi pembuatan Obat seharusnya menjamin bahwa:
 - a. realisasi produk diperoleh dengan mendesain, merencanakan, mengimplementasikan, memelihara dan memperbaiki sistem secara berkesinambungan sehingga secara konsisten menghasilkan produk dengan atribut mutu yang tepat;
 - b. pengetahuan mengenai produk dan proses dikelola pada seluruh tahapan siklus hidup;
 - c. desain dan pengembangan Obat dilakukan dengan cara yang memperhatikan ketentuan CPOB;
 - d. kegiatan produksi dan pengawasan diuraikan secara jelas dan mengacu pada ketentuan CPOB;
 - e. tanggung jawab manajerial diuraikan secara jelas;
 - f. pengaturan ditetapkan untuk pembuatan, pemasokan dan penggunaan bahan awal dan pengemas yang benar; seleksi dan pemantauan pemasok, dan untuk memverifikasi setiap pengiriman bahan berasal dari pemasok yang disetujui;
 - g. proses tersedia untuk memastikan manajemen kegiatan alih daya (*outsourcing*);
 - h. kondisi pengawasan ditetapkan dan dipelihara dengan mengembangkan dan menggunakan sistem pemantauan dan pengendalian yang efektif untuk kinerja proses dan mutu produk;
 - i. hasil pemantauan produk dan proses diperhitungkan dalam pelulusan *batch*, dalam investigasi penyimpangan, dan untuk menghindari potensi penyimpangan di kemudian hari dengan memperhitungkan tindakan pencegahannya;
 - j. semua pengawasan yang diperlukan terhadap produk antara dan pengawasan selama-proses serta validasi dilaksanakan;

- k. perbaikan berkelanjutan difasilitasi melalui penerapan peningkatan mutu yang sesuai dengan kondisi terkini terhadap pengetahuan tentang produk dan proses;
- l. pengaturan tersedia untuk evaluasi prospektif terhadap perubahan yang direncanakan dan persetujuan terhadap perubahan sebelum diimplementasikan dengan memerhatikan laporan dan, di mana diperlukan, persetujuan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan;
- m. setelah pelaksanaan perubahan, evaluasi dilakukan untuk mengonfirmasi pencapaian sasaran mutu dan bahwa tidak terjadi dampak merugikan terhadap mutu produk;
- n. analisis akar penyebab masalah yang tepat seharusnya diterapkan selama investigasi penyimpangan, dugaan kerusakan produk dan masalah lain.

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

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

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

- o. penilaian produk mencakup kajian dan evaluasi terhadap dokumen produksi yang relevan dan penilaian deviasi dari prosedur yang ditetapkan;
 - p. Obat tidak boleh dijual atau didistribusikan sebelum Penanggung Jawab Pemastian Mutu meluluskan tiap *batch* produksi yang dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam izin edar dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan dan pelulusan produk;
 - q. pengaturan yang memadai untuk memastikan bahwa, sedapat mungkin, produk disimpan, didistribusikan dan selanjutnya ditangani agar mutu tetap dipertahankan selama masa kedaluwarsa Obat; dan
 - r. tersedia proses inspeksi diri dan/atau audit mutu yang mengevaluasi efektivitas dan penerapan Sistem Mutu Industri Farmasi secara berkala.
- 1.5 Manajemen puncak memiliki tanggung jawab paling tinggi untuk memastikan Sistem Mutu Industri Farmasi yang efektif tersedia, mempunyai sumber daya yang memadai dan bahwa peran, tanggung

jawab, dan wewenang ditetapkan, dikomunikasikan dan diimplementasikan di seluruh organisasi. Kepemimpinan dan partisipasi aktif manajemen puncak dalam Sistem Mutu Industri Farmasi sangat penting. Kepemimpinan ini seharusnya menjamin dukungan dan komitmen personel di semua tingkat dan pabrik dalam organisasi terhadap Sistem Mutu Industri Farmasi.

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

CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK (CPOB)

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

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

PENGAWASAN MUTU

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

Prinsip dasar Pengawasan Mutu adalah:

- a. fasilitas memadai, personel terlatih dan tersedia prosedur yang disetujui untuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, dan bila perlu untuk pemantauan kondisi lingkungan sesuai tujuan CPOB;
- b. pengambilan sampel bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi dilakukan oleh personel yang ditetapkan dan menggunakan metode yang disetujui;
- c. metode pengujian telah tervalidasi;
- d. pencatatan dilakukan secara manual dan/atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian benar-benar telah dilaksanakan. Tiap penyimpangan dicatat lengkap dan diinvestigasi;
- e. produk jadi berisi zat aktif dengan komposisi secara kualitatif dan kuantitatif sesuai dengan yang tercantum dalam Izin Edar atau Persetujuan Uji Klinik, memiliki derajat kemurnian yang

dipersyaratkan serta dikemas dalam wadah yang sesuai dan pelabelan yang benar;

- f. dibuat catatan hasil pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi yang secara formal dinilai terhadap spesifikasi; dan
- g. sampel pertinggal bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup sesuai Aneks 11 Sampel Pembandingan dan Sampel Pertinggal, untuk pengujian ulang di kemudian hari bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir.

PENGAJIAN MUTU PRODUK

1.10 Pengkajian mutu produk secara berkala seharusnya dilakukan terhadap semua Obat terdaftar, termasuk produk ekspor, dengan tujuan untuk membuktikan konsistensi proses, kesesuaian dengan spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi, untuk melihat tren dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan untuk produk dan proses. Pengkajian mutu produk secara berkala biasanya dilakukan tiap tahun dan didokumentasikan, dengan mempertimbangkan hasil kajian ulang sebelumnya dan seharusnya meliputi paling sedikit:

- a. kajian terhadap bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan untuk produk, terutama yang dipasok dari sumber baru; khususnya pengkajian ketertelusuran rantai pasokan bahan aktif Obat dan rantai pasokan eksipien terutama yang berpotensi mengandung cemaran yang berisiko terhadap keamanan pasien;
- b. kajian berkelanjutan terhadap bahan awal dari pemasok yang terkualifikasi untuk tren pemenuhan terhadap spesifikasi;
- c. kajian terhadap pengawasan selama-proses kritis dan hasil pengujian produk jadi;
- d. kajian terhadap semua *batch* yang tidak memenuhi spesifikasi yang ditetapkan dan investigasi yang dilakukan;
- e. kajian terhadap semua penyimpangan atau ketidaksesuaian mutu yang signifikan, investigasi terkait yang dilakukan dan efektivitas hasil tindakan korektif dan pencegahan;
- f. kajian terhadap semua perubahan yang dilakukan terhadap proses atau metode analisis;
- g. kajian terhadap variasi izin edar yang diajukan, disetujui atau ditolak termasuk dokumen registrasi untuk produk ekspor;
- h. kajian terhadap hasil program pemantauan stabilitas dan segala tren yang tidak diinginkan;
- i. kajian terhadap semua produk kembalian, keluhan dan penarikan Obat terkait mutu produk, termasuk investigasi yang telah dilakukan;

- j. kajian kelayakan tindakan korektif sebelumnya terhadap proses produk atau peralatan;
 - k. kajian terhadap komitmen pasca pemasaran dilakukan pada Obat yang baru mendapatkan persetujuan pendaftaran dan variasi persetujuan pendaftaran;
 - l. status kualifikasi peralatan dan sarana penunjang kritis yang relevan misal sistem tata udara (HVAC), sistem pengolahan air, gas bertekanan, dan lain-lain; dan
 - m. kajian terhadap ketentuan teknis kontrak pembuatan Obat sebagaimana diuraikan dalam Kontrak di Bab 11 Kegiatan Alih Daya untuk memastikan tetap mutakhir.
- 1.11 Industri Farmasi dan Pemegang Izin Edar apabila berbeda, seharusnya mengevaluasi hasil pengkajian dan penilaian apakah tindakan korektif dan pencegahan atau validasi ulang yang telah dilakukan sesuai dengan yang ditetapkan Sistem Mutu Industri Farmasi. Seharusnya disiapkan prosedur manajemen untuk pengelolaan secara berkesinambungan dan pengkajian atas tindakan ini. Efektivitas dari prosedur ini diverifikasi saat pelaksanaan inspeksi diri. Pengkajian mutu dapat dikelompokkan menurut jenis produk, misal sediaan padat, sediaan cair, produk steril, dll. yang dijustifikasi secara ilmiah.

MANAJEMEN RISIKO MUTU

- 1.12 Manajemen risiko mutu adalah suatu proses sistematis untuk melakukan penilaian, pengendalian, komunikasi dan pengkajian risiko terhadap mutu Obat. Proses ini dapat diaplikasikan baik secara proaktif maupun retrospektif.
- 1.13 Prinsip Manajemen Risiko Mutu adalah:
- a. evaluasi risiko terhadap mutu dilakukan berdasarkan pengetahuan secara ilmiah, pengalaman dengan proses yang sudah disetujui dan pada akhirnya dikaitkan pada perlindungan pasien; dan
 - b. tingkat upaya pengambilan tindakan, formalitas dan dokumentasi dari proses manajemen risiko mutu sepadan dengan tingkat risiko.

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

BAB 2

PERSONALIA

PRINSIP

Pembuatan Obat yang benar mengandalkan sumber daya manusia. Oleh sebab itu Industri Farmasi harus bertanggung jawab untuk menyediakan personel yang terqualifikasi dalam jumlah yang memadai untuk melaksanakan semua tugas.

Tanggung jawab individual harus secara jelas dipahami oleh masing-masing individu dan didokumentasikan. Seluruh personel seharusnya memahami prinsip CPOB yang menyangkut tugasnya serta memperoleh pelatihan awal dan berkesinambungan, termasuk instruksi hygiene yang berkaitan dengan pekerjaannya.

UMUM

- 2.1 Industri Farmasi seharusnya memiliki personel dalam jumlah yang memadai yang terqualifikasi dan berpengalaman praktis. Manajemen puncak seharusnya menetapkan dan menyediakan sumber daya yang memadai dan tepat (manusia, finansial, bahan, fasilitas dan peralatan) untuk menerapkan dan menjaga/memelihara. Sistem Mutu Industri Farmasi dan meningkatkan efektivitas secara terus-menerus. Tiap personel tidak boleh dibebani tanggung jawab yang berlebihan sehingga menimbulkan risiko terhadap mutu.
- 2.2 Industri Farmasi harus memiliki struktur organisasi di mana hubungan antara Penanggung Jawab Produksi, Penanggung Jawab Pengawasan Mutu dan Penanggung Jawab Pemastian Mutu sebagaimana dimaksud pada angka 2.7 ditunjukkan dengan jelas di hirarki manajerial.
- 2.3 Personel pada posisi kunci seharusnya mempunyai tugas spesifik yang dicantumkan pada uraian tugas tertulis dan mempunyai kewenangan yang memadai untuk melaksanakan tugasnya. Tidak boleh ada gap/celah atau tumpang tindih tanggung jawab dari personel tersebut dalam penerapan CPOB. Personel kunci harus memenuhi persyaratan kualifikasi yang ditetapkan dalam ketentuan peraturan perundang-undangan, dan seharusnya selalu hadir untuk melaksanakan tanggung jawabnya sesuai dengan perizinan berusaha.
- 2.4 Beberapa tugas personel pada posisi kunci dapat dilimpahkan kepada wakil yang ditunjuk namun memiliki tingkat kualifikasi yang memadai. Tugas yang dapat dilimpahkan tersebut merupakan tugas yang tidak bersifat pengambilan keputusan. Pelimpahan tugas tersebut merupakan pelimpahan secara mandat dengan tanggung jawab berada pada pemberi tugas (personel kunci).
- 2.5 Dalam hal personel kunci tidak dapat melaksanakan tugas untuk sementara waktu misal cuti sakit, cuti melahirkan dan lain-lain, tugas tersebut dapat dilimpahkan kepada personel yang ditunjuk dengan tingkat kualifikasi yang memadai.
- 2.6 Manajemen puncak memiliki tanggung jawab tertinggi untuk memastikan dibentuknya Sistem Mutu Industri Farmasi yang efektif untuk mencapai

sasaran mutu; peran, tanggung jawab dan wewenang dijelaskan, dikomunikasikan dan diterapkan di seluruh organisasi. Manajemen puncak seharusnya menetapkan kebijakan mutu yang menguraikan keseluruhan maksud dan arah perusahaan terkait mutu dan seharusnya memastikan kesesuaian dan efektivitas Sistem Mutu Industri Farmasi dan pemenuhan CPOB melalui keikutsertaan dalam tinjauan manajemen.

PERSONEL KUNCI

- 2.7 Manajemen puncak seharusnya menunjuk personel kunci termasuk Penanggung Jawab Produksi, Penanggung Jawab Pengawasan Mutu, dan Penanggung Jawab Pemastian Mutu. Penanggung Jawab Produksi, Penanggung Jawab Pengawasan Mutu dan Penanggung Jawab Pemastian Mutu harus independen satu terhadap yang lain. Seharusnya personel tersebut tidak mempunyai kepentingan lain yang dapat menimbulkan konflik kepentingan pribadi atau finansial. Manajemen puncak seharusnya memperhatikan peran, tanggung jawab, dan kewenangan yang ditetapkan.
- 2.8 Tugas Penanggung Jawab Pemastian Mutu sebagai berikut:
- a. memastikan penerapan (dan, bila diperlukan, membentuk) sistem mutu;
 - b. ikut serta dalam atau memprakarsai pembentukan manual mutu perusahaan;
 - c. mengawasi dan berpartisipasi dalam audit internal atau inspeksi diri berkala;
 - d. memprakarsai dan mengawasi dalam pelaksanaan audit eksternal (audit terhadap pemasok);
 - e. memprakarsai dan mengawasi program validasi;
 - f. memastikan pemenuhan persyaratan teknik dan/atau peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang berkaitan dengan mutu produk jadi;
 - g. mengevaluasi/mengkaji catatan *batch*;
 - h. meluluskan atau menolak produk jadi untuk penjualan dengan mempertimbangkan semua faktor terkait; dan
 - i. memastikan bahwa setiap *batch* produk jadi telah diproduksi dan diperiksa sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan dan sesuai dengan persetujuan izin edar.
- 2.9 Penanggung Jawab Produksi memiliki tanggung jawab sebagai berikut:
- a. memastikan bahwa Obat diproduksi dan disimpan sesuai prosedur agar memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan;
 - b. memberikan persetujuan terhadap prosedur yang terkait dengan kegiatan produksi dan memastikan bahwa prosedur diterapkan secara ketat;

- c. memastikan bahwa catatan produksi telah dievaluasi dan ditandatangani oleh personel yang berwenang;
- d. memastikan pelaksanaan kualifikasi dan pemeliharaan bangunan dan fasilitas serta peralatan di bagian produksi;
- e. memastikan bahwa validasi yang tepat telah dilaksanakan; dan
- f. memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personel di departemennya dilaksanakan dan diterapkan sesuai kebutuhan.

2.10 Penanggung Jawab Pengawasan Mutu memiliki tanggung jawab sebagai berikut:

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

Tugas lain Pengawasan Mutu dirangkum dalam Bab 7 Pengawasan Mutu.

2.11 Penanggung Jawab Produksi, Penanggung Jawab Pengawasan Mutu dan Penanggung Jawab Pemastian Mutu memiliki tanggung jawab bersama atau menerapkan bersama, semua aspek yang berkaitan dengan mutu termasuk khususnya desain, pelaksanaan, pemantauan dan pemeliharaan Sistem Mutu Industri Farmasi yang efektif. Hal ini termasuk, sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan:

- a. otorisasi prosedur tertulis dan dokumen lain termasuk amandemen;
- b. pemantauan dan pengendalian lingkungan pembuatan;
- c. higiene pabrik;
- d. validasi proses;
- e. pelatihan;

- f. persetujuan dan pemantauan pemasok bahan;
- g. persetujuan dan pemantauan terhadap Industri Farmasi pembuat Obat kontrak dan penyedia kegiatan alih daya terkait CPOB lain;
- h. penetapan dan pemantauan kondisi penyimpanan bahan dan produk;
- i. penyimpanan catatan;
- j. pemantauan terhadap kepatuhan persyaratan CPOB;
- k. inspeksi, investigasi dan pengambilan sampel untuk pemantauan faktor yang mungkin berpengaruh terhadap mutu produk;
- l. ikut serta dalam pelaksanaan tinjauan manajemen terhadap kinerja proses, mutu produk dan Sistem Mutu Industri Farmasi dan mendorong perbaikan berkelanjutan; dan
- m. memastikan komunikasi yang tepat waktu dan efektif dan proses eskalasi berjalan untuk mengangkat permasalahan mutu ke tingkat manajemen yang tepat.

PELATIHAN

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

HIGIENE PERSONEL

- 2.18 Program higiene yang rinci seharusnya disiapkan dan disesuaikan dengan berbagai kebutuhan di pabrik. Program tersebut seharusnya mencakup prosedur yang berkaitan dengan praktik kesehatan dan higiene serta pakaian personel. Prosedur seharusnya dipahami dan dipatuhi secara ketat oleh setiap personel yang bertugas di area produksi, area pengambilan sampel dan laboratorium pengawasan mutu. Pelaksanaan program higiene seharusnya didorong oleh manajemen dan dibahas secara luas selama sesi pelatihan.
- 2.19 Semua personel seharusnya menjalani pemeriksaan kesehatan pada saat proses perekrutan. Merupakan kewajiban Industri Farmasi agar tersedia instruksi yang memastikan bahwa kesehatan personel yang dapat memengaruhi mutu produk harus diketahui perusahaan. Sesudah pemeriksaan kesehatan awal, seharusnya dilakukan pemeriksaan kesehatan yang berisiko terhadap produk dan kesehatan personel bila diperlukan.
- 2.20 Seharusnya diambil tindakan untuk memastikan bahwa tidak ada orang yang berpenyakit menular atau memiliki lesi terbuka pada tubuh terlibat dalam pembuatan Obat.
- 2.21 Setiap orang yang memasuki area pembuatan seharusnya mengenakan pakaian pelindung sesuai dengan kegiatan yang akan dilakukan.
- 2.22 Makan, minum, mengunyah atau merokok, atau menyimpan makanan, minuman, bahan merokok atau obat-obatan pribadi di area produksi dan area gudang harus dilarang. Secara umum, harus dilarang melakukan kegiatan yang tidak higienis di dalam area pembuatan atau di area lain yang dapat memengaruhi mutu produk.
- 2.23 Kontak langsung antara tangan operator dengan produk yang terbuka dan juga dengan bagian peralatan yang kontak dengan produk harus dihindari.
- 2.24 Personel diinstruksikan agar menggunakan sarana cuci tangan.
- 2.25 Persyaratan khusus untuk pembuatan produk tertentu, misal sediaan steril, tercakup dalam Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

KONSULTAN

- 2.26 Konsultan harus memiliki pendidikan, pelatihan, dan pengalaman yang memadai, atau kombinasinya, untuk memberi saran atas subjek yang mereka kuasai. Catatan yang mencakup nama, alamat, kualifikasi, dan jenis layanan yang diberikan oleh konsultan seharusnya dipelihara.

BAB 3

BANGUNAN DAN FASILITAS

PRINSIP

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

UMUM

- 3.1 Letak bangunan seharusnya sedemikian rupa untuk menghindari kontaminasi dari lingkungan sekitar, seperti kontaminasi dari udara, tanah dan air serta dari kegiatan industri lain yang berdekatan. Apabila letak bangunan tidak sesuai, seharusnya diambil tindakan pencegahan yang efektif terhadap kontaminasi tersebut.
- 3.2 Bangunan dan fasilitas seharusnya didesain, dikonstruksi, dilengkapi dan dipelihara sedemikian agar memperoleh perlindungan maksimal terhadap pengaruh cuaca, banjir, rembesan dari tanah serta masuk dan bersarang serangga, burung, binatang pengerat, kutu atau hewan lain. Seharusnya tersedia prosedur untuk pengendalian binatang pengerat dan hama.
- 3.3 Bangunan dan fasilitas seharusnya dipelihara dengan cermat, dibersihkan dan, bila perlu, didisinfeksi sesuai prosedur tertulis rinci. Catatan pembersihan dan disinfeksi seharusnya dikelola.
- 3.4 Seluruh bangunan dan fasilitas termasuk area produksi, laboratorium, area penyimpanan, koridor dan lingkungan sekeliling bangunan seharusnya dipelihara dalam kondisi bersih dan rapi. Kondisi bangunan seharusnya ditinjau secara teratur dan diperbaiki di mana perlu. Perbaikan serta pemeliharaan bangunan dan fasilitas seharusnya dilakukan hati-hati agar kegiatan tersebut tidak merugikan mutu Obat.
- 3.5 Pasokan listrik, pencahayaan, suhu, kelembaban dan ventilasi seharusnya tepat agar tidak mengakibatkan dampak merugikan baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap Obat selama proses pembuatan dan penyimpanan, atau terhadap keakuratan fungsi dari peralatan.
- 3.6 Desain dan tata letak ruang seharusnya memastikan:
 - a. kompatibilitas dengan kegiatan pengolahan lain yang mungkin dilakukan di dalam fasilitas yang sama atau fasilitas yang berdampingan; dan

- b. pencegahan area produksi dimanfaatkan sebagai jalur lalu lintas umum bagi personel dan bahan atau produk, atau sebagai tempat penyimpanan bahan atau produk selain yang sedang diproses.
- 3.7 Tindakan pencegahan seharusnya diambil untuk mencegah personel yang tidak berkepentingan masuk. Area produksi, area penyimpanan dan area pengawasan mutu tidak boleh digunakan sebagai jalur lalu lintas bagi personel yang tidak bekerja di area tersebut.
- 3.8 Kegiatan di bawah ini seharusnya dilakukan di area yang ditentukan:
- a. penerimaan bahan;
 - b. karantina barang masuk;
 - c. penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas;
 - d. penimbangan dan penyerahan bahan atau produk;
 - e. pengolahan;
 - f. pencucian peralatan;
 - g. penyimpanan peralatan;
 - h. penyimpanan produk ruahan;
 - i. pengemasan;
 - j. karantina produk jadi sebelum memperoleh pelulusan akhir;
 - k. pengiriman produk; dan
 - l. laboratorium pengawasan mutu.

AREA PENIMBANGAN

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

AREA PRODUKSI

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

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

Fasilitas tersendiri dipersyaratkan untuk pembuatan Obat yang berisiko karena:

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

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

Panduan lebih lanjut dapat dilihat di Bab 5 Produksi, Aneks 2A Pembuatan Produk Terapi *Advanced (Advanced Therapy Medicinal Product)*, Aneks 2B Pembuatan Bahan Aktif Biologis dan Produk Biologi, Aneks 3 Pembuatan Gas Medisinal, dan Aneks 9 Pembuatan Radiofarmaka.

- 3.11 Tata letak ruang produksi sebaiknya dirancang sedemikian rupa untuk:
 - a. memungkinkan kegiatan produksi dilakukan di area yang saling berhubungan mengikuti urutan tahap produksi dan menurut kelas kebersihan yang dipersyaratkan;
 - b. mencegah kesesakan dan ketidakteraturan; dan
 - c. memungkinkan komunikasi dan pengawasan yang efektif.
- 3.12 Luas area kerja dan area penyimpanan bahan atau produk yang sedang dalam proses seharusnya memadai untuk memungkinkan penempatan peralatan dan bahan secara logis, sehingga dapat memperkecil risiko terjadi ketidakjelasan antara Obat atau komponen Obat yang berbeda, mencegah kontaminasi silang dan memperkecil risiko terlewat atau salah melaksanakan langkah proses pengolahan atau pengawasan.
- 3.13 Permukaan dinding, lantai dan langit-langit bagian dalam ruangan di mana terdapat bahan baku dan bahan pengemas primer, produk antara atau produk ruahan yang terpapar ke lingkungan seharusnya halus, bebas retak dan sambungan terbuka, tidak melepaskan partikulat, serta memungkinkan pelaksanaan pembersihan (bila perlu disinfeksi) yang mudah dan efektif.
- 3.14 Konstruksi lantai di area pengolahan seharusnya dibuat dari bahan kedap rembesan, permukaan rata dan memungkinkan pembersihan yang cepat serta efisien apabila terjadi tumpahan bahan. Sudut antara dinding dan lantai di area pengolahan seharusnya berbentuk lengkungan.

- 3.15 Pipa, fitting lampu, titik ventilasi dan instalasi layanan lain seharusnya didesain dan dipasang sedemikian rupa untuk menghindarkan pembentukan ceruk yang sulit dibersihkan. Untuk kepentingan pemeliharaan, sedapat mungkin seharusnya dapat diakses dari luar area produksi.
- 3.16 Pipa yang terpasang di dalam ruangan tidak boleh menempel pada dinding tetapi digantungkan dengan menggunakan siku-siku penyangga berjarak cukup dari dinding untuk memudahkan pembersihan menyeluruh.
- 3.17 Instalasi rangka atap, pipa dan saluran udara yang terpapar ke dalam ruangan seharusnya dihindarkan. Apabila tidak dihindarkan, maka prosedur dan jadwal pembersihan instalasi tersebut seharusnya dibuat dan diikuti.
- 3.18 Lubang udara masuk dan keluar serta pipa-pipa dan salurannya seharusnya dipasang sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi terhadap produk.
- 3.19 Saluran pembuangan air seharusnya cukup besar, didesain dan dilengkapi parit perangkap untuk mencegah alir balik. Sedapat mungkin saluran terbuka dicegah tetapi bila perlu seharusnya dangkal untuk memudahkan pembersihan dan disinfeksi.
- 3.20 Area produksi seharusnya diventilasi secara efektif dengan menggunakan fasilitas pengendali udara termasuk filter udara dengan tingkat efisiensi yang dapat mencegah kontaminasi dan kontaminasi silang, pengendali suhu dan, bila perlu, pengendali kelembaban udara sesuai kebutuhan produk yang diproses dan kegiatan yang dilakukan di dalam ruangan dan dampaknya terhadap lingkungan luar pabrik. Area produksi seharusnya dipantau secara teratur baik selama ada maupun tidak ada kegiatan produksi untuk memastikan pemenuhan terhadap spesifikasi desain.
- 3.21 Kelas kebersihan ruang/area untuk pembuatan Obat didasarkan pada jumlah maksimum partikulat udara dan jumlah maksimum mikrob udara yang diperbolehkan untuk tiap kelas kebersihan. Kelas kebersihan tersebut seharusnya disesuaikan dengan tingkat risiko terhadap produk yang dibuat.

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

Kelas E adalah kelas kebersihan ruang untuk pengolahan produk nonsteril, dimana persyaratan jumlah maksimum partikulat udara pada kondisi nonoperasional adalah 3.520.000 partikel/m³ untuk partikel ukuran $\geq 0,5 \mu\text{m}$ dan 29.000 untuk partikel ukuran $\geq 5 \mu\text{m}$. Jumlah maksimum mikrob udara ditetapkan oleh industri berdasar kajian risiko dari jenis sediaan yang ditangani misal cair, krim, padat.
- 3.22 Ruangan lain yang tidak diklasifikasikan menurut angka 3.21 di atas, seharusnya dilindungi.

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

AREA PENYIMPANAN

- 3.28 Area penyimpanan seharusnya memiliki kapasitas yang memadai untuk menyimpan dengan rapi dan teratur berbagai macam bahan dan produk seperti bahan awal dan bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, produk dalam status karantina, produk yang telah diluluskan, produk yang ditolak, produk yang dikembalikan atau produk yang ditarik dari peredaran.
- 3.29 Area penyimpanan seharusnya didesain atau disesuaikan untuk menjamin kondisi penyimpanan yang baik; Secara khusus area tersebut seharusnya bersih, kering dan mendapat pencahayaan yang cukup serta suhunya dipertahankan dalam batas yang ditetapkan.
- 3.30 Apabila kondisi penyimpanan khusus (misal suhu, kelembaban) dibutuhkan, kondisi tersebut seharusnya disiapkan, dikendalikan, dipantau dan dicatat di mana diperlukan.
- 3.31 Area penerimaan dan pengiriman barang seharusnya dapat memberikan perlindungan bahan dan produk terhadap cuaca. Area penerimaan seharusnya didesain dan dilengkapi dengan peralatan yang sesuai untuk kebutuhan pembersihan wadah barang masuk, bila diperlukan, sebelum dipindahkan ke tempat penyimpanan.
- 3.32 Apabila status karantina dijamin dengan cara penyimpanan di area terpisah, maka area tersebut seharusnya diberi penandaan yang jelas dan akses ke area tersebut terbatas bagi personel yang berwenang. Sistem lain untuk menggantikan sistem karantina barang secara fisik seharusnya memberi pengamanan yang setara.

- 3.33 Seharusnya disediakan area terpisah dengan lingkungan yang terkendali untuk pengambilan sampel bahan awal. Apabila kegiatan tersebut dilakukan di area penyimpanan, maka pengambilan sampel seharusnya dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi atau kontaminasi silang. Prosedur pembersihan yang memadai bagi ruang pengambilan sampel seharusnya tersedia.
- 3.34 Area terpisah dan terkunci seharusnya disediakan untuk penyimpanan bahan dan produk yang ditolak, atau yang ditarik kembali atau yang dikembalikan.
- 3.35 Bahan aktif berpotensi tinggi dan bahan radioaktif, narkotika, Obat berbahaya lain, dan zat atau bahan yang mengandung risiko tinggi terhadap penyalahgunaan, kebakaran atau ledakan seharusnya disimpan di area yang terjamin keamanannya. Obat narkotika dan Obat berbahaya lain seharusnya disimpan di tempat terkunci.
- 3.36 Bahan pengemas cetak merupakan bahan yang kritis karena menyatakan kebenaran Obat menurut penandaannya. Perhatian khusus seharusnya diberikan dalam penyimpanan bahan ini agar terjamin keamanannya. Bahan label seharusnya disimpan di tempat terkunci.

AREA PENGAWASAN MUTU

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

SARANA PENDUKUNG

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

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

PEMBERSIHAN DAN SANITASI BANGUNAN DAN FASILITAS

- 3.45 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan Obat seharusnya didesain dan dikonstruksi dengan tepat untuk memudahkan sanitasi yang baik.
- 3.46 Seharusnya disediakan fasilitas yang memadai untuk penyimpanan pakaian personel dan milik pribadinya di tempat yang tepat.
- 3.47 Penyiapan, penyimpanan dan konsumsi makanan dan minuman seharusnya dibatasi di area khusus, misalnya kantin. Fasilitas ini seharusnya memenuhi standar saniter.
- 3.48 Sampah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Sampah seharusnya dikumpulkan di dalam wadah yang sesuai untuk dipindahkan ke tempat penampungan di luar bangunan dan dibuang secara teratur dan berkala dengan mengindahkan persyaratan saniter.
- 3.49 Rodentisida, insektisida, agens fumigasi dan bahan sanitasi tidak boleh mengkontaminasi peralatan, bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses atau produk jadi.
- 3.50 Seharusnya ada prosedur tertulis untuk pemakaian rodentisida, insektisida, fungisida, agens fumigasi, pembersih dan sanitasi yang tepat. Prosedur tertulis tersebut seharusnya disusun dan dipatuhi untuk mencegah kontaminasi terhadap peralatan, bahan awal, wadah Obat, tutup wadah, bahan pengemas dan label atau produk jadi. Rodentisida, insektisida dan fungisida tidak boleh digunakan kecuali yang sudah terdaftar dan digunakan sesuai peraturan terkait.
- 3.51 Seharusnya ada prosedur tertulis yang menunjukkan penanggung jawab untuk sanitasi serta menguraikan dengan cukup rinci mengenai jadwal, metode, peralatan dan bahan pembersih yang harus digunakan untuk pembersihan fasilitas dan bangunan. Prosedur tertulis terkait seharusnya dipatuhi.
- 3.52 Prosedur sanitasi seharusnya berlaku untuk pekerjaan yang dilaksanakan oleh kontraktor atau karyawan sementara maupun karyawan purnawaktu selama pekerjaan operasional biasa.
- 3.53 Persyaratan khusus untuk pembuatan produk steril dicakup dalam Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

BAB 4

PERALATAN

PRINSIP

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

DESAIN DAN KONSTRUKSI

- 4.1 Peralatan manufaktur seharusnya didesain, ditempatkan dan dikelola sesuai dengan tujuannya.
- 4.2 Permukaan peralatan yang bersentuhan dengan bahan awal, produk antara atau produk jadi tidak boleh menimbulkan reaksi, adisi atau absorpsi yang dapat mempengaruhi 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 mempengaruhi identitas, mutu atau kemurnian bahan awal, produk antara ataupun produk jadi.
- 4.4 Peralatan tidak boleh merusak produk akibat katup bocor, tetesan pelumas dan hal sejenis atau karena perbaikan, pemeliharaan, modifikasi dan adaptasi yang tidak tepat.
- 4.5 Peralatan manufaktur seharusnya didesain sedemikian rupa agar mudah dibersihkan. Peralatan tersebut seharusnya dibersihkan sesuai prosedur tertulis yang rinci serta disimpan dalam keadaan bersih dan kering.
- 4.6 Peralatan pencucian dan pembersihan seharusnya dipilih dan digunakan agar tidak menjadi sumber kontaminasi.
- 4.7 Peralatan produksi yang digunakan seharusnya 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, seharusnya dilengkapi dengan perlengkapan listrik yang kedap ledakan serta dibumikan dengan benar.
- 4.9 Seharusnya 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 seharusnya dikalibrasi dan diperiksa pada interval waktu tertentu

dengan metode yang ditetapkan. Catatan yang memadai dari pengujian tersebut seharusnya disimpan.

- 4.11 Filter cairan yang digunakan untuk proses produksi tidak boleh 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 seharusnya disanitasi sesuai prosedur tertulis. Prosedur tersebut seharusnya berisi rincian batas cemaran mikrob dan tindakan yang harus dilakukan.

PEMASANGAN DAN PENEMPATAN

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

PEMBERSIHAN DAN SANITASI PERALATAN

- 4.19 Setelah digunakan, peralatan seharusnya 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 *batch* sebelumnya telah dihilangkan.
- 4.20 Metode pembersihan dengan cara vakum atau cara basah lebih dianjurkan. Udara bertekanan dan sikat seharusnya digunakan dengan hati-hati dan bila mungkin dihindarkan karena menambah risiko kontaminasi produk.
- 4.21 Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindah-pindahkan dan penyimpanan bahan pembersih seharusnya dilaksanakan dalam ruangan yang terpisah dari ruangan pengolahan.

- 4.22 Prosedur tertulis yang cukup rinci untuk pembersihan dan sanitasi peralatan serta wadah yang digunakan dalam pembuatan Obat seharusnya dibuat, divalidasi dan ditaati. Prosedur ini seharusnya dirancang agar kontaminasi peralatan oleh bahan pembersih atau sanitasi dapat dicegah. Prosedur ini seharusnya 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 *batch* sebelumnya serta perlindungan peralatan yang telah bersih terhadap kontaminasi sebelum digunakan.
- 4.23 Catatan mengenai pelaksanaan pembersihan, sanitasi, sterilisasi dan pemeriksaan sebelum penggunaan peralatan seharusnya disimpan secara benar.
- 4.24 Disinfektan dan deterjen seharusnya dipantau terhadap kontaminasi mikroba; enceran disinfektan dan deterjen seharusnya disimpan dalam wadah yang sebelumnya telah dibersihkan dan seharusnya disimpan untuk jangka waktu tertentu kecuali bila disterilkan.

PEMELIHARAAN

- 4.25 Peralatan seharusnya dipelihara sesuai jadwal untuk mencegah malfungsi atau kontaminasi yang dapat mempengaruhi identitas, mutu atau kemurnian produk.
- 4.26 Kegiatan perbaikan dan pemeliharaan tidak boleh menimbulkan risiko terhadap mutu produk.
- 4.27 Bahan pendingin, pelumas dan bahan kimia lain seperti cairan alat penguji suhu seharusnya dievaluasi dan disetujui dengan proses formal.
- 4.28 Prosedur tertulis untuk pemeliharaan peralatan seharusnya dibuat dan dipatuhi.
- 4.29 Pelaksanaan pemeliharaan dan pemakaian suatu peralatan utama seharusnya dicatat dalam buku log alat yang menunjukkan tanggal, waktu, produk, kekuatan dan nomor setiap *batch* atau lot yang diolah dengan alat tersebut. Catatan untuk peralatan yang digunakan khusus untuk satu produk saja dapat ditulis dalam catatan *batch*.
- 4.30 Peralatan dan alat bantu seharusnya dibersihkan, disimpan, dan bila perlu disanitasi dan disterilisasi untuk mencegah kontaminasi atau sisa bahan dari proses sebelumnya yang akan memengaruhi mutu produk termasuk produk antara di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang telah ditentukan.
- 4.31 Bila peralatan digunakan untuk membuat produk secara kontinu dan secara kampanye pada *batch* yang berurutan dari produk dan produk antara yang sama, peralatan seharusnya dibersihkan dalam tenggat waktu yang sesuai untuk mencegah penumpukan dan sisa kontaminan (misal: hasil urai atau tingkat mikroba yang melebihi batas).

- 4.32 Peralatan umum (tidak dikhususkan) seharusnya dibersihkan setelah digunakan memproduksi produk yang berbeda untuk mencegah kontaminasi silang.
- 4.33 Peralatan seharusnya diidentifikasi isi dan status kebersihannya dengan cara yang baik.
- 4.34 Buku log untuk peralatan utama dan kritis seharusnya dibuat untuk pencatatan validasi pembersihan dan pembersihan yang telah dilakukan termasuk tanggal dan personel yang melakukan kegiatan tersebut.

BAB 5

PRODUKSI

PRINSIP

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

UMUM

- 5.1 Produksi seharusnya dilakukan dan disupervisi oleh personel yang kompeten.
- 5.2 Seluruh penanganan bahan dan produk jadi, seperti penerimaan dan karantina, pengambilan sampel, penyimpanan, penandaan, penimbangan, pengolahan, pengemasan dan distribusi seharusnya dilakukan sesuai prosedur atau instruksi tertulis dan bila perlu dicatat.
- 5.3 Seluruh bahan yang diterima seharusnya diperiksa untuk memastikan kesesuaiannya dengan pesanan. Wadah seharusnya dibersihkan di mana perlu dan diberi penandaan dengan data yang diperlukan.
- 5.4 Kerusakan wadah dan masalah lain yang dapat berdampak merugikan terhadap mutu bahan seharusnya diselidiki, dicatat dan dilaporkan kepada Bagian Pengawasan Mutu.
- 5.5 Bahan yang diterima dan produk jadi seharusnya dikarantina secara fisik atau administratif segera setelah diterima atau diolah, sampai dinyatakan lulus untuk pemakaian atau distribusi.
- 5.6 Produk antara dan produk ruahan yang diterima seharusnya ditangani seperti penerimaan bahan awal.
- 5.7 Semua bahan dan produk jadi seharusnya disimpan pada kondisi seperti yang ditetapkan pabrik pembuat dan disimpan secara rapi dan teratur untuk memudahkan segregasi antar *batch* dan rotasi stok.
- 5.8 Pemeriksaan hasil nyata dan rekonsiliasi jumlah seharusnya dilakukan sedemikian rupa untuk memastikan tidak ada penyimpangan dari batas yang telah ditetapkan.
- 5.9 Pengolahan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan secara bersamaan atau berurutan dalam ruang kerja yang sama kecuali tidak ada risiko terjadi kecampurbauran ataupun kontaminasi silang.
- 5.10 Produk dan bahan seharusnya dilindungi terhadap kontaminasi mikrob atau kontaminasi lain pada tiap tahap pengolahan.
- 5.11 Bila bekerja dengan bahan atau produk kering, seharusnya dilakukan tindakan khusus untuk mencegah debu timbul serta penyebarannya. Hal ini terutama dilakukan pada penanganan bahan yang sangat berbahaya, mencakup bahan yang sangat aktif atau menyebabkan sensitisasi.

- 5.12 Selama pengolahan, semua bahan, wadah produk ruahan, peralatan atau mesin produksi dan bila perlu ruang kerja yang dipakai seharusnya diberi label atau penandaan dari produk atau bahan yang sedang diolah, kekuatan (bila ada) dan nomor *batch*. Bila perlu, penandaan ini seharusnya juga menyebutkan tahap proses produksi.
- 5.13 Label pada wadah, alat atau ruangan seharusnya jelas, tidak berarti ganda dan dengan format yang telah ditetapkan. Label berwarna sering kali sangat membantu untuk menandakan status (misal: karantina, diluluskan, ditolak, bersih dan lain-lain).
- 5.14 Pemeriksaan seharusnya dilakukan untuk memastikan pipa penyalur dan alat lain untuk transfer bahan dan produk dari satu ke tempat lain telah terhubung dengan benar.
- 5.15 Penyimpangan terhadap instruksi atau prosedur seharusnya sedapat mungkin dihindarkan. Bila terjadi penyimpangan maka seharusnya ada persetujuan tertulis dari Penanggung Jawab bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan bila perlu melibatkan bagian Pengawasan Mutu.
- 5.16 Akses ke bangunan dan fasilitas produksi seharusnya dibatasi hanya untuk personel yang berwenang.

BAHAN AWAL

- 5.17 Seleksi, kualifikasi, persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan awal, beserta pembelian dan penerimaannya, seharusnya didokumentasikan sebagai bagian dari sistem mutu Industri Farmasi. Tingkat pengawasan seharusnya proporsional dengan risiko yang ditimbulkan oleh masing-masing bahan, dengan mempertimbangkan sumbernya, proses pembuatan, kompleksitas rantai pasokan, dan penggunaan akhir di mana bahan tersebut digunakan dalam produk Obat. Bukti pendukung untuk setiap persetujuan pemasok/bahan seharusnya disimpan. Personel yang terlibat dalam kegiatan ini seharusnya memiliki pengetahuan terkini tentang pemasok, rantai pasokan, dan risiko yang terkait.
- 5.18 Industri Farmasi harus memastikan keterlibatan distributor bahan awal luar negeri dan/atau PBF dalam rantai pasok sebagai upaya pemastian integritas dan ketertelusuran rantai pasok. Perolehan bahan awal dengan standar dan/atau persyaratan mutu sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan (*pharmaceutical grade*) seharusnya dilaksanakan berdasarkan prioritas urutan sebagai berikut:
 - a. diperoleh langsung dari pabrik pembuat bahan awal;
 - b. diperoleh dari PBF;
 - b. diperoleh dari distributor luar negeri yang ditunjuk oleh dan/atau bekerja sama dengan pabrik pembuat bahan awal; atau
 - c. diperoleh dari distributor luar negeri yang memiliki kerjasama dengan distributor yang ditunjuk langsung oleh pabrik pembuat bahan awal.
- 5.19 Setiap pengadaan bahan awal dari PBF dilakukan oleh Apoteker Penanggung Jawab atau pimpinan lembaga sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- 5.20 Persyaratan mutu bahan awal yang ditetapkan oleh pabrik pembuat seharusnya didiskusikan dan disepakati bersama pemasok. Aspek produksi, pengujian dan pengawasan yang tepat, termasuk persyaratan

penanganan, pelabelan, persyaratan pengemasan dan distribusi, serta prosedur keluhan, penarikan dan penolakan seharusnya didokumentasikan dalam perjanjian mutu atau spesifikasi yang resmi.

- 5.21 Semua penerimaan, pengeluaran dan jumlah bahan tersisa seharusnya dicatat. Catatan seharusnya berisi keterangan mengenai pasokan, nomor *batch/lot*, tanggal penerimaan atau penyerahan, tanggal pelulusan dan tanggal kedaluwarsa bila ada.
- 5.22 Untuk persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan aktif dan excipien, diperlukan hal-hal berikut:

Bahan aktif

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

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

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

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

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

Eksipien

Eksipien dan pemasok excipien seharusnya dikendalikan secara tepat berdasarkan hasil penilaian risiko mutu yang resmi. Penilaian risiko mutu dapat mengacu pada PIC/S *GMP Guide* mengenai pelaksanaan penilaian risiko untuk pemastian penerapan Cara Pembuatan yang Baik untuk excipien produk Obat untuk penggunaan manusia atau standar internasional lain terkait.

- 5.23 Sebelum diluluskan untuk digunakan, tiap bahan awal seharusnya memenuhi spesifikasi dan diberi label dengan nama yang dinyatakan

dalam spesifikasi. Singkatan, kode ataupun nama yang tidak resmi tidak boleh dipakai.

- 5.24 Tiap penerimaan atau *batch* bahan awal seharusnya diberi nomor rujukan yang akan menunjukkan identitas penerimaan atau *batch* selama penyimpanan dan pengolahan. Nomor tersebut seharusnya jelas tercantum pada label wadah untuk memungkinkan akses ke catatan lengkap tentang penerimaan atau *batch* yang akan diperiksa.
- 5.25 Apabila dalam satu penerimaan terdapat lebih dari satu *batch* maka untuk tujuan pengambilan sampel, pengujian dan pelulusan, seharusnya dianggap sebagai *batch* yang terpisah.
- 5.26 Pada tiap penerimaan bahan awal, seharusnya dilakukan pemeriksaan keutuhan wadah termasuk terhadap segel penanda kerusakan dan kesesuaian antara catatan pengiriman, pesanan pembelian, label pemasok dan pabrik pembuat yang disetujui serta informasi pemasok yang dikelola oleh pabrik pembuat produk Obat. Pemeriksaan pada setiap penerimaan seharusnya didokumentasikan. Sampel bahan awal seharusnya diambil oleh personel dengan metode yang disetujui oleh Penanggung Jawab Pengawasan Mutu.
- 5.27 Seharusnya diambil langkah yang menjamin bahwa semua wadah pada suatu penerimaan berisi bahan awal yang benar, dan melakukan pengamanan terhadap kemungkinan salah penandaan wadah oleh pemasok.
- 5.28 Bahan awal yang diterima seharusnya dikarantina sampai disetujui dan diluluskan untuk pemakaian oleh Penanggung Jawab bagian Pengawasan Mutu.
- 5.29 Bahan awal di area penyimpanan seharusnya diberi label yang tepat. Label seharusnya memuat keterangan paling sedikit sebagai berikut:
 - a. nama bahan dan bila perlu nomor kode bahan;
 - b. nomor *batch*/kontrol yang diberikan pada saat penerimaan bahan;
 - c. status bahan (misal: karantina, sedang diuji, diluluskan, ditolak); dan
 - d. tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang bila perlu.

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

- 5.30 Untuk menjamin identitas isi bahan awal dari tiap wadah seharusnya dibuat prosedur atau dilakukan tindakan yang tepat. Wadah bahan awal yang telah diambil sampelnya seharusnya diidentifikasi (lihat Bab 7 Pengawasan Mutu angka 7.12 – 7.14).
- 5.31 Label yang menunjukkan status bahan awal seharusnya ditempelkan hanya oleh personel yang ditunjuk oleh Penanggung Jawab bagian Pengawasan Mutu. Untuk mencegah kekeliruan, label tersebut seharusnya berbeda dengan label yang digunakan oleh pemasok (misal dengan mencantumkan nama atau logo perusahaan). Bila status bahan

- mengalami perubahan, maka label penunjuk status seharusnya juga diubah.
- 5.32 Stok bahan awal seharusnya diperiksa secara berkala untuk meyakinkan bahwa wadah tertutup rapat dan diberi label dengan benar, dan dalam kondisi yang baik.
- 5.33 Hanya bahan awal yang sudah diluluskan oleh bagian Pengawasan Mutu dan masih dalam masa simpan atau tanggal uji ulang yang boleh digunakan. Uji ulang seharusnya dilakukan mengikuti spesifikasi awal.
- 5.34 Bahan awal, terutama yang dapat rusak karena terpapar panas, seharusnya disimpan di dalam ruangan yang suhu udaranya dikondisikan dengan ketat; bahan yang peka terhadap kelembaban dan/atau cahaya seharusnya disimpan di bawah kondisi yang dikendalikan dengan tepat.
- 5.35 Penyerahan bahan awal seharusnya dilakukan hanya oleh personel yang berwenang sesuai dengan prosedur yang telah disetujui. Catatan stok bahan seharusnya disimpan dengan baik agar rekonsiliasi stok dapat dilakukan.
- 5.36 Industri Farmasi bertanggung jawab atas pengujian bahan awal¹ sebagaimana dijelaskan dalam dokumen registrasi. Mereka dapat menggunakan hasil tes parsial atau lengkap dari pabrik pembuat bahan awal yang disetujui tetapi minimal harus melakukan uji identifikasi² dan uji terhadap cemaran². Pengambilan sampel bahan awal dilakukan sesuai dengan angka 7.17, angka 7.18 dan angka 7.19 Bab 7 Pengawasan Mutu.
- ¹ Pendekatan serupa seharusnya diterapkan pada bahan pengemas sebagaimana tercantum dalam angka 5.118.
- ² Uji identitas dan uji terhadap cemaran bahan awal seharusnya dilakukan sesuai dengan metode dan spesifikasi pada dokumen registrasi yang relevan.
- 5.37 Alasan untuk menggunakan hasil tes parsial atau lengkap dari pabrik pembuat bahan awal yang disetujui sebagaimana dimaksud pada angka 5.36 seharusnya dijustifikasi dan didokumentasikan. Persyaratan berikut seharusnya dipenuhi:
- a. perhatian khusus seharusnya diberikan terhadap pengendalian distribusi (transportasi, kegiatan penjualan partai besar, penyimpanan dan pengiriman) untuk memelihara karakteristik mutu bahan awal dan untuk memastikan bahwa hasil pengujian tetap sesuai untuk bahan yang dikirim;
 - b. pabrik pembuat Obat seharusnya melakukan audit, baik dilakukan sendiri maupun oleh pihak ketiga, pada interval yang tepat berdasarkan risiko lokasi pelaksanaan pengujian bahan awal (termasuk pengambilan sampel) untuk memastikan kepatuhan terhadap CPOB dan spesifikasi serta metode pengujian yang tertera pada dokumen registrasi;
 - c. sertifikat analisis yang diberikan oleh pabrik pembuat/pemasok bahan awal seharusnya ditandatangani oleh orang yang ditunjuk terqualifikasi dan memiliki pengalaman yang sesuai. Tanda tangan tersebut memastikan bahwa setiap *batch* telah diperiksa pemenuhannya terhadap spesifikasi produk yang disepakati kecuali

jika kepastian ini diberikan secara terpisah. Tanda tangan elektronik yang tervalidasi dapat diterima;

- d. pabrik pembuat produk Obat seharusnya memiliki pengalaman yang sesuai dalam menangani pabrik pembuat bahan awal (termasuk pengalaman dalam menangani pemasok). Pengalaman yang dimaksud termasuk penilaian *batch* yang diterima sebelumnya dan riwayat kepatuhan sebelum dilakukan pengurangan pengujian *in-house*. Setiap perubahan signifikan dalam proses pembuatan atau pengujian seharusnya dipertimbangkan;
 - e. pabrik pembuat Obat seharusnya juga melakukan (atau melalui laboratorium kontrak yang disetujui) analisis lengkap pada interval yang tepat berdasarkan risiko dan membandingkan hasilnya dengan sertifikat analisis bahan dari pabrik pembuat atau pemasok untuk memeriksa keandalannya. Bila pada pengujian ini teridentifikasi ketidaksesuaian hasil analisis, seharusnya dilakukan investigasi dan diambil tindakan yang tepat. Keberterimaan seluruh sertifikat analisis dari pabrik pembuat atau pemasok bahan seharusnya dihentikan sampai investigasi dan tindakan tersebut telah dituntaskan.
- 5.38 Penimbangan bahan awal seharusnya dilakukan oleh personel yang berwenang sesuai prosedur tertulis untuk memastikan bahan yang benar yang ditimbang atau diukur dengan akurat ke dalam wadah yang bersih dan diberi label dengan benar.
- 5.39 Setiap bahan yang ditimbang atau diukur seharusnya diperiksa secara independen dan hasil pemeriksaan dicatat.
- 5.40 Bahan yang ditimbang atau diukur untuk setiap *batch* seharusnya dikumpulkan dan diberi label jelas.
- 5.41 Alat timbang seharusnya diverifikasi tiap hari sebelum dipakai untuk membuktikan bahwa kapasitas, ketelitian dan ketepatannya memenuhi persyaratan sesuai dengan jumlah bahan yang akan ditimbang.

VALIDASI

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

PENCEGAHAN KONTAMINASI SILANG

- 5.46 Pada umumnya, pembuatan produk nonobat seharusnya dihindarkan dibuat di area dan dengan peralatan untuk pembuatan Obat, namun, jika ada justifikasi, hal tersebut dapat diperbolehkan selama tindakan untuk mencegah kontaminasi silang yang dijelaskan pada angka selanjutnya serta pada Bab 3 Bangunan dan Fasilitas dapat diterapkan. Pembuatan dan/atau penyimpanan racun teknis, seperti pestisida (kecuali jika digunakan untuk pembuatan produk Obat) dan herbisida, tidak boleh dilakukan di area yang digunakan untuk pembuatan dan/atau penyimpanan produk Obat.
- 5.47 Kontaminasi bahan awal atau produk oleh bahan atau produk lain seharusnya dicegah. Risiko kontaminasi silang ini dapat timbul akibat tidak terkendali debu, gas, uap, aerosol, bahan genetik atau organisme dari bahan aktif, bahan lain (bahan awal maupun yang sedang diproses), dan produk yang sedang diproses, residu yang tertinggal pada alat, dan pakaian kerja serta kulit operator. Risiko tersebut di atas seharusnya dinilai. Tingkat risiko kontaminasi dapat bervariasi tergantung dari sifat kontaminan dan produk yang terkontaminasi. Di antara kontaminan yang paling berbahaya adalah bahan yang dapat menimbulkan sensitisasi tinggi, preparat biologis yang mengandung mikroba hidup, hormon tertentu, bahan sitotoksik, dan bahan lain berpotensi tinggi. Produk yang paling terpengaruh oleh kontaminasi silang adalah sediaan parenteral atau yang diberikan pada luka terbuka dan sediaan yang diberikan dalam dosis besar dan/atau sediaan yang diberikan dalam jangka waktu yang panjang. Bagaimanapun, kontaminasi terhadap semua produk berisiko terhadap keselamatan pasien, tergantung pada sifat dan tingkat kontaminasi.
- 5.48 Kontaminasi silang seharusnya dicegah dengan memperhatikan desain bangunan dan fasilitas dan peralatan seperti yang dijelaskan masing-masing dalam Bab 3 Bangunan dan Fasilitas dan Bab 4 Peralatan. Pencegahan kontaminasi silang seharusnya didukung dengan memperhatikan desain proses dan pelaksanaan tindakan teknis atau tindakan terorganisasi yang relevan, termasuk proses pembersihan yang efektif, untuk mengendalikan risiko kontaminasi silang.
- 5.49 Proses Manajemen Risiko Mutu, yang mencakup evaluasi potensi dan toksikologi, seharusnya digunakan untuk menilai dan mengendalikan risiko kontaminasi silang pada produk yang dibuat. Faktor - seperti desain dan penggunaan fasilitas/peralatan, alur personel dan bahan, pengendalian mikrobiologi, karakteristik fisikokimia bahan aktif, karakteristik proses, proses pembersihan dan kemampuan analitis relatif terhadap batas relevan yang ditetapkan dari evaluasi produk - seharusnya juga diperhitungkan. Hasil dari proses Manajemen Risiko Mutu seharusnya menjadi dasar untuk menentukan kebutuhan dan sejauh mana bangunan dan fasilitas dan peralatan harus dikhususkan dalam produk atau kelompok produk tertentu. Hal ini dapat mencakup dedikasi bagian tertentu yang bersentuhan dengan produk atau dedikasi seluruh fasilitas pembuatan. Pembatasan aktivitas pembuatan dengan menggunakan area produksi yang terpisah, area produksi terkungkung untuk fasilitas multiproduk mungkin dapat diterima selama ada justifikasi.

5.50 Hasil dari proses Manajemen Risiko Mutu seharusnya menjadi dasar untuk menentukan tingkat tindakan teknis dan tindakan terorganisasi yang diperlukan untuk mengendalikan risiko kontaminasi silang. Hal ini dapat mencakup, tetapi tidak terbatas pada:

Tindakan teknis

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

Tindakan Terorganisasi

- a. pendedikasian seluruh fasilitas pembuatan atau area produksi terkungkung secara kampanye (yang didedikasikan melalui pemisahan berdasarkan waktu) diikuti dengan proses pembersihan yang efektivitas telah divalidasi;

- b. penggunaan pakaian pelindung khusus di area di mana diproses produk yang berisiko tinggi terhadap kontaminasi silang;
 - c. verifikasi pembersihan setelah setiap kampanye produk seharusnya dipertimbangkan sebagai alat pendeteksi untuk mendukung keefektifan Manajemen Risiko Mutu untuk produk yang dianggap memberikan risiko lebih tinggi;
 - d. tergantung pada risiko kontaminasi, verifikasi pembersihan permukaan yang tidak kontak dengan produk dan pemantauan udara di dalam area pembuatan dan/atau daerah yang bersebelahan untuk menunjukkan efektivitas tindakan pengendalian terhadap kontaminasi udara atau kontaminasi melalui transfer mekanis;
 - e. tindakan khusus untuk penanganan limbah, air bilasan yang terkontaminasi dan pakaian kotor;
 - f. pencatatan terhadap tumpahan, kejadian tidak sengaja atau penyimpangan prosedur;
 - g. desain proses pembersihan untuk bangunan dan fasilitas dan peralatan sedemikian rupa sehingga proses pembersihan tersebut tidak menyebabkan risiko kontaminasi silang;
 - h. desain catatan rinci untuk proses pembersihan untuk pemastian penyelesaian pembersihan sesuai dengan prosedur yang disetujui dan penggunaan label status bersih pada peralatan dan area pembuatan;
 - i. penggunaan area pencucian umum secara kampanye;
 - j. supervisi perilaku kerja untuk memastikan efektivitas pelatihan dan kepatuhan dengan prosedur terkait.
- 5.51 Tindakan pencegahan terhadap kontaminasi silang dan efektivitasnya seharusnya dikaji secara berkala sesuai prosedur yang ditetapkan.

SISTEM PENOMORAN *BATCH/LOT*

- 5.52 Seharusnya tersedia sistem yang menjelaskan secara rinci penomoran *batch/lot* dengan tujuan untuk memastikan bahwa tiap *batch/lot* produk antara, produk ruahan atau produk jadi dapat diidentifikasi.
- 5.53 Sistem penomoran *batch/lot* yang digunakan pada tahap pengolahan dan tahap pengemasan seharusnya saling berkaitan.
- 5.54 Sistem penomoran *batch/lot* seharusnya menjamin bahwa nomor *batch/lot* yang sama tidak dipakai secara berulang.
- 5.55 Alokasi nomor *batch/lot* seharusnya segera dicatat dalam suatu buku log. Catatan tersebut seharusnya mencakup tanggal pemberian nomor, identitas produk dan ukuran *batch/lot* yang bersangkutan.

PENIMBANGAN DAN PENYERAHAN

- 5.56 Penimbangan atau penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan dianggap sebagai bagian dari siklus produksi dan memerlukan dokumentasi serta rekonsiliasi yang lengkap. Pengendalian terhadap pengeluaran bahan dan produk tersebut untuk produksi, dari gudang, area penyerahan, atau antar bagian produksi, adalah sangat penting.
- 5.57 Cara penanganan, penimbangan, penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara, dan produk ruahan seharusnya tercakup dalam prosedur tertulis.
- 5.58 Semua pengeluaran bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan termasuk bahan tambahan yang telah diserahkan sebelumnya ke produksi, seharusnya didokumentasikan dengan benar.
- 5.59 Hanya bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan yang telah diluluskan oleh Pengawasan Mutu dan masih belum kedaluwarsa yang boleh diserahkan.
- 5.60 Untuk menghindarkan terjadi kecampurbauran, kontaminasi silang, kehilangan identitas dan ketidakjelasan, maka hanya bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang terkait dari satu *batch* saja yang boleh ditempatkan dalam area penyerahan. Setelah penimbangan, penyerahan dan penandaan, bahan awal, produk antara dan produk ruahan seharusnya diangkat dan disimpan dengan cara yang benar sehingga keutuhannya tetap terjaga sampai saat pengolahan berikutnya.
- 5.61 Sebelum penimbangan dan penyerahan, tiap wadah bahan awal seharusnya diperiksa kebenaran penandaan, termasuk label pelulusan dari Bagian Pengawasan Mutu.
- 5.62 Kapasitas, ketelitian dan ketepatan alat timbang dan alat ukur yang dipakai seharusnya sesuai dengan jumlah bahan yang ditimbang atau ditakar.
- 5.63 Untuk tiap penimbangan atau pengukuran seharusnya dilakukan pembuktian kebenaran identitas dan jumlah bahan yang ditimbang atau diukur oleh dua orang personel yang independen, dan pembuktian tersebut dicatat.
- 5.64 Ruang timbang dan penyerahan seharusnya dipertahankan kebersihannya. Bahan awal steril yang akan dipakai untuk produk steril seharusnya ditimbang dan diserahkan di area steril (lihat Glosarium: Ruang Steril).
- 5.65 Kegiatan penimbangan dan penyerahan seharusnya dilakukan dengan memakai peralatan yang sesuai dan bersih.
- 5.66 Bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang diserahkan seharusnya diperiksa ulang kebenarannya dan ditandatangani oleh supervisor produksi sebelum dikirim ke area produksi.

- 5.67 Sesudah ditimbang atau dihitung, bahan untuk tiap *batch* seharusnya disimpan dalam satu kelompok dan diberi penandaan yang yang jelas.

PENGEMBALIAN

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

OPERASI PENGOLAHAN PRODUK ANTARA DAN PRODUK RUAHAN

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

- 5.80 Hasil nyata tiap tahap pengolahan *batch* seharusnya dicatat dan diperiksa serta dibandingkan dengan hasil teoritis.
- 5.81 Penyimpangan yang signifikan dari hasil standar seharusnya dicatat dan diinvestigasi.
- 5.82 Batas waktu dan kondisi penyimpanan produk dalam-proses seharusnya ditetapkan.
- 5.83 Untuk sistem kritis yang tergantung pada operasi komputer seharusnya disiapkan sistem pengganti manakala terjadi kegagalan.

BAHAN DAN PRODUK KERING

- 5.84 Untuk mengatasi masalah pengendalian debu dan kontaminasi silang yang terjadi pada saat penanganan bahan dan produk kering, perhatian khusus seharusnya diberikan pada desain, pemeliharaan serta penggunaan sarana dan peralatan. Apabila layak seharusnya dipakai sistem pembuatan tertutup atau metode lain yang sesuai.
- 5.85 Sistem penghisap udara yang efektif seharusnya dipasang dengan letak lubang pembuangan sedemikian rupa untuk menghindarkan kontaminasi terhadap produk atau proses lain. Sistem penyaringan udara yang efektif atau sistem lain yang sesuai seharusnya dipasang untuk menahan debu. Pemakaian alat penghisap debu pada pembuatan tablet dan kapsul sangat dianjurkan.

Perhatian khusus seharusnya diberikan untuk melindungi produk terhadap kontaminasi serpihan logam atau gelas. Pemakaian peralatan gelas sedapat mungkin dihindarkan. Ayakan seharusnya diperiksa terhadap keausan atau kerusakan sebelum dan setelah pemakaian dan diperlukan alat pendeteksi logam (*metal detector*) pada proses yang sesuai sebagai bagian pengendalian terhadap serpihan logam.

- 5.86 Seharusnya dijaga agar tablet atau kapsul tidak ada yang terselip atau tertinggal tanpa terdeteksi di mesin, alat penghitung atau wadah produk ruahan.

Pencampuran dan Granulasi

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

- 5.90 Pembuatan dan penggunaan larutan atau suspensi seharusnya dilaksanakan sedemikian rupa sehingga risiko kontaminasi atau pertumbuhan mikrob dapat diperkecil.

Pencetakan Tablet

- 5.91 Mesin pencetak tablet seharusnya dilengkapi dengan fasilitas pengendali debu yang efektif dan ditempatkan sedemikian rupa untuk menghindari kecampurbauran antar produk. Tiap mesin seharusnya ditempatkan dalam ruangan terpisah. Kecuali mesin tersebut digunakan untuk produk yang sama atau dilengkapi sistem pengendali udara yang tertutup maka dapat ditempatkan dalam ruangan tanpa pemisah.
- 5.92 Untuk mencegah kecampurbauran perlu dilakukan pengendalian yang memadai baik secara fisik, prosedural maupun penandaan.
- 5.93 Seharusnya selalu tersedia alat timbang yang akurat dan telah dikalibrasi untuk pemantauan bobot tablet selama-proses.
- 5.94 Tablet yang diambil dari ruang pencetak tablet untuk keperluan pengujian atau keperluan lain tidak boleh dikembalikan lagi ke dalam *batch* tablet yang bersangkutan.
- 5.95 Tablet yang ditolak atau yang disingkirkan seharusnya ditempatkan dalam wadah yang ditandai dengan jelas mengenai status dan jumlahnya dicatat pada Catatan Pengolahan *Batch*.
- 5.96 Tiap kali sebelum dan setelah dipakai, *punch and die* seharusnya diperiksa keausan dan kesesuaiannya terhadap spesifikasi. Catatan pemakaian seharusnya disimpan.

Penyalutan

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

Pengisian Kapsul Keras

- 5.99 Cangkang kapsul seharusnya diperlakukan sebagai bahan awal. Cangkang kapsul seharusnya disimpan dalam kondisi yang dapat mencegah kekeringan dan kerapuhan atau efek lain yang disebabkan oleh kelembaban.
- 5.100 Persyaratan-persyaratan yang tercantum pada angka 5.92 – 5.96 pada Pencetakan Tablet juga berlaku untuk pengisian kapsul keras.

Penandaan Tablet Salut dan Kapsul

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

PRODUK CAIR, KRIM DAN SALEP (NON-STERIL)

- 5.104 Produk cair, krim dan salep mudah terkena kontaminasi terutama terhadap mikroba atau kontaminan lain selama proses pembuatan. Oleh karena itu, tindakan khusus harus diambil untuk mencegah kontaminasi.
- 5.105 Penggunaan sistem tertutup untuk produksi dan transfer sangat dianjurkan; area produksi di mana produk atau wadah bersih tanpa tutup terpapar ke lingkungan seharusnya diberi ventilasi yang efektif dengan udara yang disaring.
- 5.106 Untuk melindungi produk terhadap kontaminasi disarankan memakai sistem tertutup untuk pengolahan dan transfer.
- 5.107 Tangki, wadah, pipa dan pompa yang digunakan seharusnya didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga memudahkan pembersihan dan bila perlu disanitasi. Dalam mendesain peralatan seharusnya diperhatikan agar sesedikit mungkin ada sambungan-mati (*dead-legs*) atau ceruk di mana residu dapat terkumpul dan menyebabkan proliferasi mikroba.
- 5.108 Penggunaan peralatan dari kaca seharusnya sedapat mungkin dihindarkan. Baja tahan karat bermutu tinggi merupakan bahan pilihan untuk bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.
- 5.109 Kualitas kimia dan mikrobiologi air yang digunakan seharusnya ditetapkan dan selalu dipantau. Perawatan sistem air seharusnya diperhatikan untuk menghindari proliferasi mikroba. Sanitasi secara kimiawi pada sistem air seharusnya diikuti pembilasan yang prosedurnya telah divalidasi agar sisa bahan sanitasi dapat dihilangkan secara efektif.
- 5.110 Mutu bahan yang diterima dalam tangki dari pemasok seharusnya diperiksa sebelum ditransfer ke dalam tangki penyimpanan.
- 5.111 Perhatian seharusnya diberikan pada transfer bahan melalui pipa untuk memastikan bahan tersebut ditransfer ke tujuan yang benar.

- 5.112 Bahan yang mungkin melepaskan serat atau kontaminan lain seperti kardus atau palet kayu tidak boleh dimasukkan ke dalam area di mana produk atau wadah bersih terpapar ke lingkungan.
- 5.113 Apabila jaringan pipa digunakan untuk mengalirkan bahan awal atau produk ruahan, seharusnya diperhatikan agar sistem tersebut mudah dibersihkan. Jaringan pipa seharusnya didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga mudah dibongkar dan dibersihkan.
- 5.114 Akurasi sistem pengukur seharusnya diverifikasi. Tongkat pengukur seharusnya hanya boleh digunakan untuk bejana tertentu dan telah dikalibrasi untuk bejana yang bersangkutan. Tongkat pengukur seharusnya terbuat dari bahan yang tidak bereaksi dan tidak menyerap (misal: bukan kayu).
- 5.115 Perhatian seharusnya diberikan untuk mempertahankan homogenitas campuran, suspensi dan produk lain selama pengisian. Proses pencampuran dan pengisian seharusnya divalidasi. Perhatian khusus seharusnya diberikan pada awal pengisian, sesudah penghentian dan pada akhir proses pengisian untuk memastikan produk selalu dalam keadaan homogen.
- 5.116 Apabila produk ruahan tidak langsung dikemas seharusnya dibuat ketentuan mengenai waktu paling lama produk ruahan boleh disimpan serta kondisi penyimpanannya dan ketentuan ini seharusnya dipatuhi.

BAHAN PENGEMAS

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

KEGIATAN PENGEMASAN

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

Prakodifikasi Bahan Pengemas

- 5.128 Label, karton dan bahan pengemas dan bahan cetak lain yang memerlukan prakodifikasi dengan nomor *batch/lot*, tanggal kedaluwarsa dan informasi lain sesuai dengan perintah pengemasan seharusnya diawasi dengan ketat pada tiap tahap proses, sejak diterima dari gudang sampai menjadi bagian dari produk atau dimusnahkan.
- 5.129 Bahan pengemas dan bahan cetak lain yang sudah dialokasikan untuk prakodifikasi seharusnya disimpan di dalam wadah yang tertutup rapat dan ditempatkan di area terpisah serta terjamin keamanannya.
- 5.130 Proses prakodifikasi bahan pengemas dan bahan cetak lain seharusnya dilakukan di area yang terpisah dari kegiatan pengemasan lain. Khusus

untuk proses prakodifikasi secara manual seharusnya diperhatikan untuk melakukan pemeriksaan kembali dengan interval yang teratur.

- 5.131 Seluruh bahan pengemas dan bahan cetak lain yang telah diberi prakodifikasi seharusnya diperiksa sebelum ditransfer ke area pengemasan.

Praktik Pengemasan

- 5.132 Risiko kesalahan terjadi dalam pengemasan dapat diperkecil dengan cara sebagai berikut:

- a. menggunakan label-gulung;
- b. pemberian penandaan *batch* 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, seharusnya dilakukan pula pemeriksaan secara independen oleh bagian Pengawasan Mutu selama dan pada akhir proses pengemasan.

- 5.133 Perhatian khusus seharusnya diberikan bila memakai label-potong dan ketika proses prakodifikasi dilakukan di luar jalur pengemasan. Penggunaan label-gulung lebih disarankan daripada penggunaan label potong untuk menghindari kecampurbauran. Verifikasi daring terhadap semua label melalui sistem elektronik dapat membantu mencegah kecampurbauran, tetapi pemeriksaan seharusnya dilakukan untuk memastikan bahwa pembaca kode elektronik, penghitung label, atau perangkat serupa dapat beroperasi dengan benar. Jika label ditempelkan secara manual, pengawasan selama-proses seharusnya dilakukan lebih sering.

- 5.134 Produk-produk yang penampilannya mirip tidak boleh dikemas pada jalur yang berdampingan kecuali ada pemisahan secara fisik.

- 5.135 Pada tiap jalur pengemasan nama dan nomor *batch* produk yang sedang dikemas seharusnya dapat terlihat dengan jelas.

- 5.136 Wadah yang dipakai untuk menyimpan produk ruahan, produk yang baru sebagian dikemas, atau sub-*batch* seharusnya diberi label atau penandaan yang menunjukkan identitas, jumlah, nomor *batch* dan status produk tersebut.

- 5.137 Wadah yang akan diisi seharusnya diserahkan ke jalur atau tempat pengemasan dalam keadaan bersih. Perhatian seharusnya diberikan untuk menghindari dan menghilangkan kontaminan seperti pecahan kaca dan partikel logam.

- 5.138 Semua personel bagian pengemasan seharusnya memperoleh pelatihan agar memahami persyaratan pengawasan selama-proses dan melaporkan tiap penyimpangan yang ditemukan pada saat mereka menjalankan tanggung jawab spesifik tersebut.
- 5.139 Area pengemasan seharusnya dibersihkan secara teratur dan sering selama jam kerja dan tiap kali terjadi tumpahan bahan. Personel kebersihan seharusnya diberi pelatihan untuk tidak melakukan praktik yang dapat menyebabkan kecampurbauran atau kontaminasi silang.
- 5.140 Bila ditemukan bahan pengemas cetak pada saat pembersihan seharusnya diberikan kepada supervisor, yang selanjutnya ditempatkan di dalam wadah yang disediakan untuk keperluan rekonsiliasi dan kemudian dimusnahkan pada akhir proses pengemasan.
- 5.141 Kemasan akhir dan kemasan setengah-jadi yang ditemukan di luar jalur pengemasan seharusnya diserahkan kepada supervisor dan tidak boleh langsung dikembalikan ke jalur pengemasan. Bila setelah diperiksa oleh supervisor ternyata identitas produk tersebut sama dengan *batch* yang sedang dikemas dan keadaannya baik, maka supervisor dapat mengembalikannya ke jalur pengemasan yang sedang berjalan. Kalau tidak, maka produk tersebut seharusnya dimusnahkan dan jumlahnya dicatat.
- 5.142 Produk yang telah diisikan ke dalam wadah akhir tetapi belum diberi label seharusnya dipisahkan dan diberi penandaan untuk menghindarkan kecampurbauran.
- 5.143 Bagian peralatan pengemas yang biasanya tidak bersentuhan dengan produk ruahan tapi dapat menjadi tempat penumpukan debu, serpihan, bahan pengemas ataupun produk yang kemudian dapat jatuh ke dalam produk atau dapat menjadi kontaminan atau dapat menjadi penyebab kecampurbauran produk yang sedang dikemas, seharusnya dibersihkan dengan cermat.
- 5.144 Seharusnya 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 kontaminasi-silang dapat terjadi.
- 5.145 Pemakaian sikat seharusnya dibatasi karena dapat menimbulkan bahaya kontaminasi dari bulu sikat dan/atau partikel yang menempel pada sikat.
- 5.146 Personel seharusnya diingatkan untuk tidak menaruh bahan pengemas atau produk di dalam saku mereka. Bahan tersebut seharusnya dibawa dengan tangan atau di dalam wadah yang tertutup dan diberi tanda yang jelas.
- 5.147 Bahan yang diperlukan dalam proses pengemasan seperti pelumas, perekat, tinta, cairan pembersih, dan sebagainya, seharusnya disimpan di dalam wadah yang jelas tampak berbeda dengan wadah yang dipakai

untuk pengemasan produk dan seharusnya diberi penandaan yang jelas dan mencolok sesuai dengan isinya.

- 5.148 Alat pemindai kode elektronik, alat penghitung dan peralatan lain yang serupa, seharusnya diperiksa untuk memastikan alat-alat tersebut bekerja dengan benar.
- 5.149 Informasi tercetak dan dalam bentuk huruf timbul pada bahan pengemas seharusnya terlihat jelas, tidak memudar dan tidak mudah terhapus.
- 5.150 Pengawasan pada jalur pengemasan selama proses pengemasan seharusnya meliputi paling sedikit hal-hal sebagai berikut:
- a. tampilan kemasan secara umum;
 - b. apakah kemasan sudah lengkap;
 - c. apakah produk dan bahan pengemas yang dipakai sudah benar;
 - d. apakah prakodifikasi sudah benar;
 - e. apakah monitor pada jalur sudah berfungsi dengan benar.

Sampel yang sudah diambil dari jalur pengemasan tidak boleh dikembalikan.

- 5.151 Produk yang telah mengalami kejadian tak normal seharusnya khusus diperiksa, diinvestigasi dan disetujui terlebih dahulu oleh personel yang diberi wewenang sebelum dimasukkan ke dalam proses pengemasan. Seharusnya dibuat catatan rinci dari aktivitas tersebut.
- 5.152 Bila selama rekonsiliasi ditemukan perbedaan yang signifikan atau tidak normal antara jumlah produk ruahan dan bahan pengemas cetak dibandingkan terhadap jumlah unit yang diproduksi, maka sebelum diluluskan seharusnya dilakukan investigasi dan pertanggungjawaban secara memuaskan terlebih dahulu.
- 5.153 Setelah proses pengemasan selesai, bahan pengemas yang tidak terpakai tetapi telah diberi prakodifikasi seharusnya dimusnahkan dan pemusnahan tersebut dicatat. Bila bahan cetakan belum diberi prakodifikasi akan dikembalikan ke stok gudang, seharusnya mengikuti prosedur terdokumentasi.

Penyelesaian Kegiatan Pengemasan

- 5.154 Pada penyelesaian kegiatan pengemasan, seharusnya kemasan terakhir diperiksa dengan cermat untuk memastikan bahwa kemasan produk tersebut sepenuhnya sesuai dengan Prosedur Pengemasan Induk.
- 5.155 Hanya produk yang berasal dari satu *batch* dari satu kegiatan pengemasan saja yang boleh ditempatkan pada satu palet. Bila ada karton yang tidak penuh maka jumlah kemasan seharusnya dituliskan pada karton tersebut.

- 5.156 Setelah proses rekonsiliasi pengemasan, kelebihan bahan pengemas dan produk ruahan yang akan disingkirkan seharusnya 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 seharusnya diberi penandaan yang jelas.
- 5.157 Supervisor seharusnya 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 seharusnya dihitung dan dimusnahkan. Jumlah yang dimusnahkan seharusnya dicatat pada Catatan Pengemasan *Batch*.
- 5.158 Supervisor seharusnya menghitung dan mencatat jumlah pemakaian neto semua bahan pengemas dan produk ruahan.
- 5.159 Tiap penyimpangan hasil yang tidak dapat dijelaskan atau tiap kegagalan untuk memenuhi spesifikasi seharusnya diselidiki secara teliti dengan mempertimbangkan *batch* atau produk lain yang mungkin juga terpengaruh.
- 5.160 Setelah rekonsiliasi disetujui, produk jadi seharusnya ditempatkan di area karantina produk jadi sambil menunggu pelulusan dari Penanggung Jawab bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).

PENGAWASAN SELAMA-PROSES

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

- 5.164 Selama proses pengolahan dan pengemasan *batch* seharusnya diambil sampel pada awal, tengah dan akhir proses oleh personel yang ditunjuk.
- 5.165 Hasil pengujian/pemeriksaan selama-proses seharusnya dicatat, dan dokumen tersebut seharusnya menjadi bagian dari Catatan *Batch*.
- 5.166 Spesifikasi pengawasan selama-proses seharusnya konsisten dengan spesifikasi produk. Spesifikasi tersebut seharusnya berasal dari hasil rata-rata proses sebelumnya yang diterima dan bila mungkin dari hasil estimasi variasi proses dan ditentukan dengan menggunakan metode statistis yang cocok bila ada.

BAHAN DAN PRODUK YANG DITOLAK, DIPULIHKAN DAN DIKEMBALIKAN

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

Produk Kembali

- 5.172 Produk yang dikembalikan dari peredaran dan telah lepas dari pengawasan Industri Farmasi seharusnya dimusnahkan. Produk tersebut dapat dijual lagi, diberi label kembali atau dipulihkan ke *batch* berikut hanya bila tanpa keraguan mutunya masih memuaskan setelah dilakukan evaluasi secara kritis oleh Penanggung Jawab 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 seharusnya dicatat dengan baik.

- 5.173 Industri Farmasi seharusnya menyiapkan prosedur untuk penahanan, penyelidikan dan pengujian produk kembalian serta pengambilan keputusan apakah produk kembalian dapat diproses ulang atau harus dimusnahkan setelah dilakukan evaluasi secara kritis. Berdasarkan hasil evaluasi, produk kembalian dapat dikategorikan sebagai berikut:
- a. produk kembalian yang masih memenuhi spesifikasi dan karena itu dapat dikembalikan ke dalam persediaan;
 - b. produk kembalian yang dapat diproses ulang; dan
 - c. produk kembalian yang tidak memenuhi spesifikasi dan tidak dapat diproses ulang.
- 5.174 Prosedur seharusnya mencakup:
- a. identifikasi dan catatan mutu produk kembalian;
 - b. penyimpanan produk kembalian dalam karantina;
 - c. penyelidikan, pengujian dan analisis produk kembalian oleh bagian Pengawasan Mutu;
 - d. evaluasi yang kritis sebelum manajemen mengambil keputusan apakah produk dapat diproses ulang atau tidak; dan
 - e. pengujian tambahan terhadap persyaratan dari produk hasil pengolahan ulang.
- 5.175 Produk kembalian yang tidak dapat diolah ulang seharusnya dimusnahkan. Prosedur pemusnahan bahan atau pemusnahan produk yang ditolak seharusnya disiapkan. Prosedur ini seharusnya mencakup tindakan pencegahan terhadap kontaminasi lingkungan dan penyalahgunaan bahan atau produk oleh orang yang tidak mempunyai wewenang.

Dokumentasi

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

KARANTINA, SERTIFIKASI DAN PELULUSAN SERTA PENYERAHAN PRODUK JADI

Karantina Produk Jadi

- 5.177 Karantina produk jadi merupakan tahap akhir pengendalian sebelum penyerahan ke gudang dan siap untuk didistribusikan. Sebelum diluluskan untuk diserahkan ke gudang, pengawasan yang ketat seharusnya dilaksanakan untuk memastikan produk dan catatan pengemasan *batch* memenuhi semua spesifikasi yang ditentukan.
- 5.178 Prosedur tertulis seharusnya mencantumkan cara transfer produk jadi ke area karantina, cara penyimpanan sambil menunggu pelulusan, persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh pelulusan, dan cara transfer selanjutnya ke gudang produk jadi.
- 5.179 Selama menunggu pelulusan dari bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), seluruh *batch/lot* yang sudah dikemas seharusnya ditahan dalam status karantina.
- 5.180 Kecuali sampel untuk pengawasan mutu, tidak boleh ada produk yang diambil dari suatu *batch/lot* selama produk tersebut masih ditahan di area karantina.
- 5.181 Area karantina seharusnya merupakan area terbatas hanya bagi personel yang benar-benar diperlukan untuk bekerja atau diberi wewenang untuk masuk ke area tersebut.
- 5.182 Produk jadi yang memerlukan kondisi penyimpanan khusus seharusnya diberi penandaan tepat yang menyatakan kondisi penyimpanan yang diperlukan, dan produk tersebut seharusnya disimpan di area karantina di bawah kondisi yang sesuai.

Sertifikasi dan Pelulusan *Batch*

- 5.183 Proses pelulusan *batch* terdiri dari:
- a. Pemeriksaan pembuatan dan pengujian *batch* sesuai dengan prosedur pelulusan yang ditetapkan.
 - b. Sertifikasi dan pelulusan *batch* produk jadi yang dilakukan oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu menandakan bahwa *batch* tersebut sesuai dengan CPOB dan persetujuan izin edarnya.
 - c. Pemandahan ke persediaan yang dapat dijual, dan/atau ekspor *batch* produk jadi seharusnya memperhatikan sertifikasi yang dilakukan oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu. Jika pemandahan ini dilakukan di lokasi selain lokasi sertifikasi berlangsung, maka pengaturan tersebut seharusnya didokumentasikan dalam proses transfer antar lokasi.
- 5.184 Tujuan pengawasan pelulusan *batch* terutama untuk memastikan bahwa:
- a. *Batch* telah diproduksi dan diperiksa sesuai dengan persetujuan izin edarnya.

- b. *Batch* telah diproduksi dan diperiksa sesuai dengan prinsip dan standar CPOB.
 - c. Persyaratan peraturan lain yang relevan dipertimbangkan.
 - d. Bila terjadi cacat mutu sebagaimana dimaksud dalam Bab 9 Keluhan dan Penarikan Produk, perlu diselidiki dan/atau *batch* ditarik kembali, personel yang terlibat dalam sertifikasi dan pelulusan *batch* dapat dikonfirmasi dan setiap catatan relevan yang diperlukan dapat segera tersedia untuk identifikasi.
- 5.185 *Batch* produk jadi hanya boleh diluluskan untuk dijual atau didistribusikan setelah disertifikasi oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu. Sampai suatu *batch* disertifikasi, *batch* tersebut seharusnya tetap berada di lokasi pembuatan atau dikirim sebagai produk dalam karantina ke lokasi penyimpanan lain yang telah memenuhi ketentuan peraturan perundang-undangan.
- 5.186 Seharusnya tersedia pengamanan untuk memastikan bahwa *batch* yang tidak bersertifikat tidak dipindahkan ke dalam persediaan yang dapat dijual. Pengamanan dapat bersifat fisik, misal penggunaan segregasi dan pelabelan atau pengamanan yang bersifat elektronik, misal penggunaan sistem komputerisasi yang tervalidasi. Pada saat *batch* yang tidak bersertifikat dipindahkan dari satu lokasi resmi ke lokasi lain, pengamanan untuk mencegah pelulusan sebelum disertifikasi seharusnya tetap ada.
- 5.187 Penanggung Jawab Pemastian Mutu harus memastikan kesesuaian dengan Sistem Mutu Industri Farmasi secara terus-menerus.
- a. Semua kegiatan yang terkait dengan pembuatan termasuk pengawasan mutu/pengujian produk Obat telah dilakukan sesuai dengan prinsip dan standar CPOB.
 - b. Seluruh rantai pasokan bahan aktif dan produk Obat sampai dengan tahap sertifikasi didokumentasikan. Hal ini seharusnya mencakup lokasi pembuatan bahan awal dan bahan pengemas untuk produk Obat dan bahan lain yang dianggap kritis melalui penilaian risiko terhadap proses pembuatan. Dokumen seharusnya dalam format diagram yang komprehensif yang menyebutkan semua pihak terkait termasuk subkontraktor dari tahap kritis seperti sterilisasi komponen dan peralatan untuk proses aseptik.
 - c. Semua audit terhadap lokasi yang terlibat dalam pembuatan dan pengujian produk Obat dan dalam pembuatan bahan aktif telah dilakukan dan bahwa laporan audit tersedia untuk Personel yang Berwenang yang melakukan sertifikasi.
 - d. Semua lokasi pembuatan termasuk pengawasan mutu/pengujian dan sertifikasi sesuai dengan persetujuan izin edar.
 - e. Semua kegiatan pembuatan dan kegiatan pengujian konsisten dengan dokumen persetujuan izin edar.

- f. Sumber dan spesifikasi bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan dalam *batch* sesuai dengan dokumen persetujuan izin edar. Sistem manajemen mutu pemasok tersedia untuk memastikan hanya bahan dengan mutu yang dipersyaratkan yang telah dipasok.
- g. Bahan aktif untuk pembuatan produk Obat telah dibuat sesuai dengan CPOB dan didistribusikan sesuai dengan CDOB.
- h. Bahan aktif yang digunakan dalam pembuatan produk Obat hanya boleh diimpor jika bahan aktif tersebut memenuhi persyaratan sebagai berikut:
 - i. bahan aktif telah diproduksi sesuai dengan standar CPOB dan didistribusikan sesuai dengan CDOB; dan
 - ii. terdapat bukti kepatuhan CPOB dari produsen bahan aktif.
- i. Eksipien yang digunakan untuk pembuatan produk Obat telah dikendalikan secara tepat sesuai Bab 5 Produksi, angka 5.22 Eksipien.
- j. Jika relevan, status TSE (*Transmissible Spongiform Encephalopathy*) dari semua bahan yang digunakan dalam pembuatan *batch* sesuai dengan dokumen persetujuan izin edar.
- k. Semua catatan lengkap dan disetujui oleh personel yang tepat. Semua pengawasan selama proses yang diperlukan telah dilakukan.
- l. Seluruh proses pembuatan dan pengujian tetap dalam status tervalidasi. Personel dilatih dan memiliki kualifikasi yang sesuai.
- m. Data pengujian pengawasan mutu produk jadi sesuai dengan Spesifikasi Produk Jadi yang dijelaskan dalam dokumen persetujuan izin edar. Bila dilakukan uji pelulusan real time dilakukan sesuai Aneks 12 Uji Pelulusan Real Time dan Pelulusan Parametris.
- n. Komitmen *pasca*-pemasaran terhadap regulasi yang berkaitan dengan pembuatan atau pengujian produk telah ditangani untuk mendukung sertifikasi sebagai contoh data stabilitas *on-going pasca*-pemasaran.
- o. Dampak dari setiap perubahan terhadap pembuatan atau pengujian produk telah dievaluasi dan setiap pemeriksaan dan pengujian tambahan telah diselesaikan.
- p. Semua investigasi yang berkaitan dengan *batch* yang disertifikasi (termasuk investigasi terhadap hasil uji di luar spesifikasi dan hasil uji di luar tren) telah diselesaikan hingga tingkat yang memadai untuk mendukung sertifikasi.
- q. Suatu *batch* tidak boleh disertifikasi jika ada keluhan, investigasi atau penarikan yang sedang berlangsung yang mungkin berdampak pada *batch* yang akan disertifikasi.

- r. Perjanjian teknis yang diperlukan sudah ada.
 - s. Program inspeksi diri aktif dan terkini.
 - t. Tersedia pengaturan yang tepat untuk distribusi dan pengiriman.
 - u. Fitur keamanan seperti *tampered evidence* dan fitur lain seperti *2D Barcode* telah ditempelkan pada kemasan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
- 5.188 Untuk produk tertentu, panduan khusus mungkin berlaku, seperti Aneks 2 Pembuatan Bahan Aktif Biologi dan Produk Obat dan Aneks 9 Pembuatan Radiofarmaka.
- 5.189 Setiap kegiatan pengemasan ulang terhadap *batch* yang sudah diluluskan baik untuk produk impor maupun produk lokal yang akan didistribusikan, harus sesuai dengan persyaratan CPOB.
- a. Sebelum sertifikasi *batch* yang dikemas ulang, Penanggung Jawab Pemastian Mutu seharusnya memastikan kepatuhan terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan yang berlaku untuk impor dan distribusi.
 - b. Penanggung Jawab Pemastian Mutu, yang bertanggung jawab atas sertifikasi *batch* sesuai dokumen persetujuan izin edar produk jadi yang dikemas ulang, menyatakan bahwa pengemasan ulang telah dilakukan sesuai dengan persyaratan CPOB.
- 5.190 Sertifikasi produk Obat seharusnya didokumentasikan:
- a. Sertifikasi produk Obat dicatat dalam dokumen yang disediakan untuk tujuan itu. Catatan seharusnya menunjukkan bahwa setiap *batch* produksi memenuhi ketentuan berikut:
 - i. Setiap *batch* produk Obat telah dibuat dan diperiksa sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan dan sesuai dengan CPOB dan dokumen persetujuan izin edar.
 - ii. Dalam hal produk impor, setiap *batch* produksi dilengkapi analisis kualitatif dan analisis kuantitatif paling sedikit terhadap semua bahan aktif dan semua pengujian atau pemeriksaan lain yang diperlukan untuk menjamin mutu produk Obat sesuai dengan dokumen persetujuan izin edar. Pengujian tersebut juga dilakukan di Indonesia, jika diperlukan.
 - iii. Dalam hal produk Obat impor, di mana pengaturan yang sesuai telah dibuat dengan negara pengekspor untuk memastikan bahwa produsen Obat menerapkan standar pembuatan yang baik misal dokumen sertifikat *Good Manufacturing Practice* yang setidaknya setara dengan CPOB, dan untuk memastikan bahwa pengawasan sebagaimana dimaksud pada huruf b telah dilakukan di negara pengekspor.
 - iv. Catatan harus tetap mutakhir saat kegiatan dilakukan dan disimpan oleh pemilik izin edar sesuai dengan ketentuan Bab

10 Dokumentasi serta dapat diakses oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.

- b. Laporan pengawasan sebagaimana dimaksud pada huruf a atau bukti lain untuk pelulusan *batch* untuk dijual, dipasok, atau diekspor, jika tersedia sistem yang setara, dapat dikecualikan dari pengawasan lebih lanjut.
- 5.191 Pelulusan akhir produk seharusnya 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.

Sertifikasi dan Pelulusan Produk Obat Impor

- 5.192 Untuk produk Obat impor, impor fisik dan sertifikasi adalah tahap akhir pembuatan yang dilakukan sebelum pemindahan Obat ke lokasi untuk dijual.
- a. Proses sertifikasi sebagaimana dijelaskan di atas, berlaku untuk semua produk Obat yang dimaksudkan untuk diedarkan di pasar domestik, atau untuk ekspor, terlepas dari kompleksitas rantai pasokan.
 - b. Penanggung Jawab Pemastian Mutu yang menyertifikasi *batch* produk Obat jadi dapat mempertimbangkan konfirmasi oleh, dan berbagi tanggung jawab yang ditetapkan dengan, Penanggung Jawab Pemastian Mutu lain sehubungan dengan setiap kegiatan pembuatan di lokasi lain atau impor dan pemegang izin pembuatan lainnya yang ditentukan dalam persetujuan izin edar terkait.
 - c. Kondisi penyimpanan dan pengangkutan untuk *batch* dan sampel, jika dikirim secara terpisah, seharusnya dipertimbangkan oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu sebelum sertifikasi suatu *batch*.
 - d. Penanggung Jawab Pemastian Mutu yang menyertifikasi produk jadi bertanggung jawab untuk memastikan bahwa setiap *batch* produk Obat jadi telah diproduksi sesuai dengan CPOB dan persetujuan izin edar. Penanggung Jawab Pemastian Mutu juga bertanggung jawab untuk memastikan bahwa *batch* produk Obat jadi telah menjalani pengujian yang dipersyaratkan pada saat diimpor sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

- e. Jika pengambilan sampel produk impor diperlukan, sampel tersebut seharusnya sepenuhnya mewakili *batch*. Sampel dapat diambil setelah tiba di Indonesia, atau diambil di lokasi pembuatan yang terletak di negara lain sesuai dengan CPOB dan suatu pendekatan yang dijustifikasi secara teknis yang didokumentasikan dalam sistem mutu perusahaan.

Tanggung jawab terkait dengan pengambilan sampel seharusnya ditetapkan dalam perjanjian teknis antar pihak yang terkait sesuai dengan ketentuan Bab 10 Dokumentasi. Setiap sampel yang diambil di luar negeri seharusnya dikirim dalam kondisi pengangkutan yang setara dengan *batch* yang diwakilinya.

- f. Jika pengambilan sampel dilakukan di lokasi pembuatan yang terletak di negara lain, justifikasi teknis seharusnya mencakup proses manajemen risiko mutu formal untuk mengidentifikasi dan mengelola risiko apa pun yang terkait dengan pendekatan ini. Hal ini seharusnya sepenuhnya didokumentasikan dan mencakup paling sedikit elemen-elemen berikut:

- i. Audit kegiatan pembuatan termasuk kegiatan pengambilan sampel di luar negeri dan evaluasi langkah transportasi selanjutnya baik dari *batch* maupun sampel untuk memastikan bahwa sampel mewakili *batch* yang diimpor.
- ii. Sebuah studi ilmiah yang komprehensif, termasuk data untuk mendukung kesimpulan bahwa sampel yang diambil di luar negeri mewakili *batch* setelah importasi. Kajian ini paling sedikit seharusnya mencakup:
 - a) deskripsi proses pengambilan sampel di luar negeri;
 - b) deskripsi kondisi transportasi sampel dan *batch* yang diimpor. Setiap perbedaan seharusnya dijustifikasi;
 - c) analisis perbandingan sampel yang diambil di luar negeri dan sampel yang diambil setelah importasi; dan
 - d) pertimbangan interval waktu antara pengambilan sampel dan importasi *batch* dan pembuatan data untuk mendukung batas yang ditetapkan secara tepat.
- iii. Ketentuan untuk analisis periodik acak dari sampel yang diambil setelah impor untuk membenarkan ketergantungan berkelanjutan pada sampel yang diambil di luar negeri.
- iv. Tinjauan atas hasil yang tidak diharapkan atau hasil yang dikonfirmasi di luar spesifikasi.

Hal ini mungkin berimplikasi pada *reliance* untuk pengambilan sampel yang dilakukan di lokasi pembuatan yang terletak di negara lain dan seharusnya diberitahukan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan perihal lokasi di mana sertifikasi dilakukan. Kejadian seperti itu seharusnya dianggap sebagai potensi cacat mutu dan diselidiki sesuai dengan ketentuan Bab 9 Keluhan dan Penarikan Produk.

- g. *Batch* produk jadi impor yang berbeda dapat berasal dari *batch* produk ruahan yang sama. Jika pengujian pada saat impor diperlukan (lihat huruf d), Penanggung Jawab Pemastian Mutu yang menyertifikasi *batch* produk jadi yang berbeda dapat mendasarkan keputusannya pada pengujian pengawasan mutu dari *batch* jadi yang diimpor pertama dengan ketentuan bahwa justifikasi telah didokumentasikan berdasarkan prinsip-prinsip manajemen risiko mutu. Hal ini seharusnya mempertimbangkan ketentuan huruf f sehubungan dengan *reliance* pada setiap sampel yang diambil di negara lain. Bukti seharusnya tersedia untuk memastikan bahwa integritas dan identitas *batch* produk jadi yang diimpor telah ditetapkan melalui verifikasi terdokumentasi paling sedikit sebagai berikut:
- i. persyaratan yang relevan untuk penyimpanan produk ruahan sebelum pengemasan telah dipenuhi;
 - ii. *batch* produk jadi telah disimpan dan diangkut dalam kondisi yang dipersyaratkan;
 - iii. kiriman tetap aman dan tidak ada bukti gangguan selama penyimpanan atau transportasi;
 - iv. identifikasi produk yang benar telah ditetapkan; dan
 - v. sampel yang diuji mewakili semua *batch* produk jadi yang berasal dari *batch* ruahan.

Penyerahan Produk Jadi

- 5.193 Setelah pelulusan suatu *batch/lot* oleh bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), produk tersebut seharusnya disimpan sebagai stok yang dapat digunakan sesuai ketentuan yang telah ditetapkan oleh Industri Farmasi. Untuk sistem manual, produk dapat dipindahkan dari area karantina ke gudang produk jadi.
- 5.194 Sewaktu menerima produk jadi, personel gudang seharusnya mencatat pemasukan *batch* tersebut ke dalam kartu stok yang bersangkutan.

CATATAN PENGENDALIAN PENGIRIMAN OBAT

- 5.195 Sistem distribusi seharusnya didesain sedemikian rupa untuk memastikan produk yang pertama masuk didistribusikan lebih dahulu.
- 5.196 Sistem distribusi seharusnya menghasilkan catatan sedemikian rupa sehingga distribusi tiap *batch/lot* Obat dapat segera diketahui untuk mempermudah penyelidikan atau penarikan jika diperlukan.
- 5.197 Prosedur tertulis mengenai distribusi Obat seharusnya dibuat dan dipatuhi.
- 5.198 Penyimpangan terhadap konsep *first-in first-out (FIFO)* atau *first-expire first-out (FEFO)* seharusnya hanya diperbolehkan untuk jangka waktu yang pendek dan hanya atas persetujuan manajemen yang bertanggung jawab.

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

- 5.199 Semua bahan dan produk seharusnya disimpan secara rapi dan teratur untuk mencegah risiko kecampurbauran atau kontaminasi serta memudahkan pemeriksaan dan pemeliharaan.
- 5.200 Semua bahan dan produk seharusnya disimpan secara rapi dan teratur untuk mencegah risiko kecampurbauran atau kontaminasi serta memudahkan pemeriksaan dan sekelilingnya.
- 5.201 Bahan dan produk seharusnya disimpan dengan kondisi lingkungan yang sesuai. Penyimpanan yang memerlukan kondisi khusus seharusnya disediakan.
- 5.202 Kondisi penyimpanan Obat dan bahan seharusnya sesuai dengan yang tertera pada penandaan berdasarkan hasil uji stabilitas.
- 5.203 Data pemantauan suhu seharusnya tersedia untuk dievaluasi. Alat yang dipakai untuk pemantauan seharusnya diperiksa pada selang waktu yang telah ditentukan dan hasil pemeriksaan seharusnya dicatat dan disimpan. Semua catatan pemantauan seharusnya disimpan untuk jangka waktu paling tidak sama dengan umur bahan atau produk yang bersangkutan ditambah 1 (satu) tahun, atau sesuai dengan peraturan pemerintah. Pemetaan suhu seharusnya dapat menunjukkan suhu sesuai batas spesifikasi di semua area fasilitas penyimpanan. Disarankan agar alat pemantau suhu diletakkan di area yang paling sering menunjukkan fluktuasi suhu.
- 5.204 Penyimpanan di luar gedung diperbolehkan untuk bahan yang dikemas dalam wadah yang kedap (misalnya drum logam) dan mutunya tidak terpengaruh oleh suhu atau kondisi lain.
- 5.205 Kegiatan pergudangan seharusnya terpisah dari kegiatan lain.
- 5.206 Semua penyerahan ke area penyimpanan, termasuk kembalian, seharusnya didokumentasikan dengan baik.
- 5.207 Tiap *batch* bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang disimpan di area gudang seharusnya mempunyai kartu stok. Kartu stok tersebut seharusnya secara berkala direkonsiliasi dan bila ditemukan perbedaan seharusnya dicatat dan dijustifikasi bila jumlah yang disetujui untuk pemakaian berbeda dari jumlah pada saat penerimaan atau pengiriman. Hal ini seharusnya didokumentasikan dengan penjelasan tertulis.

Penyimpanan Bahan Awal dan Bahan Pengemas

- 5.208 Pemisahan secara fisik atau cara lain yang tervalidasi (misal cara elektronik) seharusnya disediakan untuk penyimpanan bahan atau produk yang ditolak, kedaluwarsa, ditarik dari peredaran atau kembalian. Bahan atau produk, dan area penyimpanan tersebut seharusnya diberi identitas yang tepat.

- 5.209 Semua bahan awal dan bahan pengemas yang diserahkan ke area penyimpanan seharusnya diperiksa kebenaran identitas, kondisi wadah dan tanda pelulusan oleh bagian Pengawasan Mutu.
- 5.210 Bila identitas atau kondisi wadah bahan awal atau bahan pengemas diragukan atau tidak sesuai dengan persyaratan identitas atau kondisinya, wadah tersebut seharusnya dikirim ke area karantina. Selanjutnya pihak Pengawasan Mutu seharusnya menentukan status bahan tersebut.
- 5.211 Bahan awal dan bahan pengemas yang ditolak tidak boleh disimpan bersama-sama dengan bahan yang sudah diluluskan, tapi dalam area khusus yang diperuntukkan bagi bahan yang ditolak.
- 5.212 Bahan cetak seharusnya disimpan di “area penyimpanan terbatas” (*restricted storage area*) dan penyerahan di bawah supervisi yang ketat.
- 5.213 Stok tertua bahan awal dan bahan pengemas dan yang mempunyai tanggal kedaluwarsa paling dekat seharusnya digunakan terlebih dahulu (prinsip FIFO dan FEFO).
- 5.214 Bahan awal dan bahan pengemas seharusnya diuji ulang terhadap identitas, kekuatan, mutu dan kemurnian, sesuai kebutuhan, misal: setelah disimpan lama, atau terpapar ke udara, panas atau kondisi lain yang mungkin berdampak buruk terhadap mutu.

Penyimpanan Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk Jadi

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

KETERBATASAN PASOKAN PRODUK AKIBAT KENDALA PROSES PEMBUATAN

- 5.219 Industri Farmasi atau pemilik izin edar seharusnya melapor kepada otoritas terkait dalam waktu yang tepat, setiap kendala dalam kegiatan pembuatan yang dapat mengakibatkan keterbatasan/ketergangguhan pasokan. Otoritas terkait yang dimaksud adalah Kementerian Kesehatan dan Badan Pengawas Obat dan Makanan.

BAB 6

CARA PENYIMPANAN DAN PENGIRIMAN OBAT YANG BAIK

PRINSIP

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

UMUM

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

PERSONALIA

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

ORGANISASI DAN MANAJEMEN

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

MANAJEMEN MUTU

- 6.13. Jika dilakukan transaksi secara elektronik, seharusnya tersedia sistem yang memadai dan prosedur yang jelas untuk menjamin ketertelusuran dan kepastian mutu Obat.
- 6.14. Industri Farmasi harus memiliki prosedur pelulusan Obat termasuk penjualan dan pendistribusian hanya kepada distributor dan/atau sarana yang berwenang.
- 6.15. Seharusnya dibuat prosedur dan catatan tertulis untuk memastikan ketertelusuran distribusi produk.
- 6.16. Prosedur tetap harus tersedia untuk semua pekerjaan administratif dan teknis yang dilakukan.

BANGUNAN DAN FASILITAS PENYIMPANAN

Area Penyimpanan

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

Rotasi dan Pengendalian Stok

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

- 6.20. Semua perbedaan stok yang signifikan seharusnya diinvestigasi untuk memastikan bahwa tidak ada kecampurbauran karena kelalaian, kesalahan pengeluaran dan/atau penyalahgunaan Obat.

PENERIMAAN

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

KONDISI PENYIMPANAN DAN TRANSPORTASI

Pemantauan Kondisi Penyimpanan dan Transportasi

- 6.23. Industri Farmasi seharusnya menginformasikan semua kondisi penyimpanan dan pengangkutan yang sesuai kepada pihak yang bertanggung jawab atas transportasi Obat. Perusahaan yang mengangkut harus menjamin kepatuhan terhadap ketentuan ini.
- 6.24. Catatan pemantauan suhu seharusnya tersedia sesuai dengan angka 5.204 Bab 5 Produksi.
- 6.25. Obat seharusnya disimpan dan diangkut dengan memenuhi prosedur sedemikian hingga kondisi suhu dan kelembaban relatif yang tepat dipertahankan, misal menggunakan *cold chain* untuk produk yang tidak tahan panas. Penyimpanan dan pengangkutan produk yang tidak tahan panas dapat mengacu pada dokumen *WHO Model Guidance for the Storage and Transport of Time and Temperature-Sensitive Pharmaceutical Products* atau standar internasional lain yang setara.
- 6.26. Seharusnya tersedia prosedur tertulis untuk melakukan investigasi dan penanganan terhadap penyimpangan persyaratan penyimpanan, misal penyimpangan suhu.

Kendaraan dan Perlengkapan

- 6.27. Kendaraan dan perlengkapan yang digunakan untuk mengangkut, menyimpan atau menangani Obat seharusnya sesuai dengan penggunaannya dan dilengkapi dengan tepat untuk mencegah pemaparan produk terhadap kondisi yang dapat mempengaruhi stabilitas produk dan keutuhan kemasan, serta mencegah semua jenis kontaminasi.
- 6.28. Rancangan dan penggunaan kendaraan dan perlengkapan harus bertujuan untuk meminimalkan risiko kesalahan dan memungkinkan pembersihan dan/atau pemeliharaan yang efektif untuk menghindari kontaminasi, penumpukan debu atau kotoran dan/atau efek merugikan terhadap Obat yang didistribusikan.
- 6.29. Jika memungkinkan, seharusnya digunakan kendaraan dan perlengkapan tersendiri untuk menangani Obat.

- 6.30. Alat untuk memantau kondisi di dalam kendaraan dan wadah pengiriman, misal suhu dan kelembaban, seharusnya dikalibrasi.
- 6.31. Kendaraan dan wadah pengiriman seharusnya mempunyai kapasitas yang memadai untuk penempatan secara teratur berbagai kategori Obat selama transportasi.
- 6.32. Seharusnya tersedia tindakan pengamanan untuk mencegah pihak yang tidak berwenang masuk dan/atau merusak kendaraan dan/atau perlengkapan, serta mencegah pencurian atau penggelapan.

Wadah Pengiriman dan Pelabelan

- 6.33. Seluruh Obat seharusnya disimpan dan dikirimkan dalam wadah pengiriman yang tidak mengakibatkan efek merugikan terhadap mutu produk, dan memberikan perlindungan yang memadai terhadap pengaruh eksternal, termasuk kontaminasi.
- 6.34. Label wadah pengiriman tidak perlu mencantumkan deskripsi lengkap mengenai identitas isinya (untuk menghalangi pencurian), namun seharusnya tetap mencantumkan informasi yang memadai mengenai kondisi penanganan dan penyimpanan serta tindakan yang diperlukan untuk menjamin penanganan yang tepat.
- 6.35. Jika pengiriman Obat di luar pengendalian sistem manajemen Industri Farmasi, seharusnya diberi label yang mencantumkan nama dan alamat Industri Farmasi, kondisi transportasi khusus dan ketentuan lain yang dipersyaratkan termasuk simbol-simbol keamanan. Lihat ketentuan CDOB.
- 6.36. Seharusnya tersedia prosedur tertulis untuk penanganan wadah pengiriman yang rusak dan/atau pecah. Perhatian khusus seharusnya diberikan terhadap wadah penyimpanan yang berisi produk yang mempunyai potensi bahaya.

Pengiriman

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

- f. nomor *batch* dan tanggal kedaluwarsa;
- g. kondisi transportasi dan penyimpanan yang ditetapkan; dan
- h. nomor unik untuk order pengiriman.

Lihat ketentuan CDOB.

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

DOKUMENTASI

- 6.44. Seharusnya tersedia prosedur dan catatan tertulis yang mendokumentasikan seluruh kegiatan yang berhubungan dengan penyimpanan dan pengiriman Obat, termasuk semua tanda terima dan hal terkait yang dapat diterapkan. Nama penerima produk tersebut seharusnya tercantum dalam semua terkait.
- 6.45. Seharusnya tersedia mekanisme untuk melakukan transfer informasi, baik informasi mengenai mutu atau regulasi antara Industri Farmasi dan pelanggan maupun transfer informasi kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan sesuai persyaratan.
- 6.46. Catatan yang terkait dengan penyimpanan dan distribusi Obat seharusnya disimpan dan dengan mudah tersedia jika diminta oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan sesuai dengan CPOB.
- 6.47. Catatan permanen, baik tertulis maupun elektronik, seharusnya 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 seharusnya selalu dipatuhi.
- 6.48. Apabila catatan dibuat dan disimpan secara elektronik, seharusnya tersedia *backup* untuk mencegah kehilangan data.

KELUHAN

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

KEGIATAN KONTRAK

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

BAB 7

PENGAWASAN MUTU

PRINSIP

Bab ini seharusnya dibaca bersama dengan semua ketentuan pada standar CPOB yang relevan.

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

UMUM

- 7.1 Tiap pemegang Industri Farmasi seharusnya 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 seharusnya tersedia untuk memastikan bahwa segala kegiatan Pengawasan Mutu dilaksanakan dengan efektif dan dapat diandalkan.
- 7.2 Tugas utama Penanggung Jawab bagian Pengawasan Mutu dijelaskan pada Bab 2 Personalia. Bagian Pengawasan Mutu secara keseluruhan juga mempunyai tanggung jawab, antara lain adalah membuat, memvalidasi dan menerapkan semua prosedur pengawasan mutu, mengawasi pengendalian sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal dari bahan dan produk bila perlu, memastikan kebenaran label pada wadah bahan dan produk, memastikan pelaksanaan pemantauan stabilitas produk, ikut serta dalam investigasi keluhan yang terkait dengan mutu produk, dll. Semua kegiatan tersebut seharusnya dilakukan sesuai dengan prosedur tertulis, dan dicatat di mana perlu.
- 7.3 Penilaian produk jadi seharusnya mencakup semua faktor yang terkait, termasuk kondisi produksi, hasil pengujian selama-proses, evaluasi dokumen produksi (termasuk pengemasan), sesuai dengan Spesifikasi Produk jadi dan pemeriksaan produk dalam kemasan akhir.
- 7.4 Personel Pengawasan Mutu seharusnya memiliki akses ke area produksi untuk pengambilan sampel dan penyelidikan yang sesuai.

CARA BERLABORATORIUM PENGAWASAN MUTU YANG BAIK

- 7.5 Bangunan dan fasilitas laboratorium pengawasan mutu seharusnya memenuhi persyaratan umum dan khusus untuk Pengawasan Mutu yang disebutkan pada Bab 3 Bangunan dan Fasilitas. Peralatan laboratorium

tidak boleh dipindah-pindahkan di antara area berisiko tinggi untuk menghindari kontaminasi silang. Khusus laboratorium mikrobiologi seharusnya diatur sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang.

- 7.6 Personel, bangunan dan fasilitas serta peralatan laboratorium seharusnya sesuai dengan jenis dan skala kegiatan pembuatan. Penggunaan laboratorium luar - sesuai dengan ketentuan yang tercantum dalam Bab 11 Kegiatan Alih Daya, dapat diterima untuk hal tertentu, namun hal ini seharusnya didokumentasikan dalam catatan Pengawasan Mutu.

Dokumentasi

- 7.7 Dokumentasi laboratorium seharusnya mengikuti prinsip yang diuraikan dalam Bab 10 Dokumentasi. Bagian penting dokumentasi yang berkaitan dengan Pengawasan Mutu berikut ini seharusnya tersedia di bagian Pengawasan Mutu:
- a. spesifikasi;
 - b. prosedur yang menjelaskan cara pengambilan sampel, pengujian, catatan (termasuk lembar kerja pengujian/analisis dan/atau buku catatan laboratorium), terdokumentasi dan terverifikasi;
 - c. prosedur dan catatan kalibrasi/kualifikasi instrumen serta perawatan peralatan;
 - d. prosedur penyelidikan terhadap Hasil Uji di Luar Spesifikasi (HULS) dan Hasil Uji di Luar Tren (HULT);
 - e. laporan pengujian dan/atau sertifikat analisis;
 - f. data pemantauan lingkungan, (udara, air dan sarana penunjang lain) bila perlu; dan
 - g. catatan validasi metode analisis, bila perlu.
- 7.8 Revisi berkala terhadap spesifikasi diperlukan untuk memenuhi persyaratan yang diuraikan di dalam edisi farmakope nasional terakhir atau kompendial lain.
- 7.9 Semua dokumentasi Pengawasan Mutu yang terkait dengan catatan *batch* seharusnya disimpan, mengikuti ketentuan dalam Bab 10 Dokumentasi tentang penyimpanan dokumentasi *batch*.
- 7.10 Untuk beberapa jenis data (misal hasil uji analisis, hasil nyata, pemantauan lingkungan) seharusnya didokumentasikan sedemikian rupa untuk memungkinkan pelaksanaan evaluasi tren. HULT atau HULS seharusnya ditangani dan diselidiki.
- 7.11 Di samping informasi yang merupakan bagian dari dokumentasi batch, data asli lain seperti buku catatan laboratorium dan/atau rekaman seharusnya disimpan dan tersedia.

Pengambilan Sampel

- 7.12 Kegiatan pengambilan sampel seharusnya dilaksanakan dan dicatat sesuai dengan prosedur tertulis yang telah disetujui yang menguraikan:
- a. metode pengambilan sampel;
 - b. peralatan yang digunakan;
 - c. jumlah sampel yang harus diambil;
 - d. instruksi untuk semua pembagian sampel yang diperlukan;
 - e. tipe dan kondisi wadah sampel yang digunakan;
 - f. penandaan wadah yang disampling;
 - g. semua tindakan khusus yang harus diperhatikan, terutama yang berkaitan dengan pengambilan sampel bahan steril atau berbahaya;
 - h. kondisi penyimpanan; dan
 - i. prosedur pembersihan dan penyimpanan alat pengambil sampel.
- 7.13 Sampel seharusnya mewakili *batch* bahan atau produk yang sampelnya diambil. Sampel lain dapat diambil untuk memantau bagian proses berkondisi terkritik (misal, awal atau akhir suatu proses). Rencana pengambilan sampel seharusnya dijustifikasi dengan benar dan berdasarkan pendekatan manajemen risiko.
- 7.14 Tiap wadah sampel seharusnya diberi label yang menjelaskan isi, disertai nomor *batch*, tanggal pengambilan sampel dan wadah yang diambil sampelnya. Kegiatan ini seharusnya dilakukan sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko ketercampurbaoran dan melindungi sampel dari kondisi penyimpanan yang merugikan.
- 7.15 Ketentuan lebih lanjut mengenai sampel pembanding dan sampel pertinggal dijelaskan dalam Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal.

Personalia

- 7.16 Personel yang mengambil sampel seharusnya menerima pelatihan awal dan reguler dengan disiplin yang relevan dalam pengambilan sampel yang benar. Pelatihan ini seharusnya mencakup:
- a. rencana pengambilan sampel;
 - b. prosedur pengambilan sampel;
 - c. teknik dan peralatan untuk pengambilan sampel;
 - d. risiko kontaminasi silang;
 - e. tindakan pencegahan yang dilakukan sehubungan dengan zat yang tidak stabil dan/atau steril;

- f. kepentingan mempertimbangkan tampilan visual bahan, wadah dan label; dan
- g. kepentingan mencatat keadaan tak terduga atau tidak biasa.

Bahan Awal

7.17 Identitas suatu *batch* bahan awal biasanya hanya dapat dipastikan apabila sampel diambil dari tiap wadah dan dilakukan uji identitas terhadap tiap sampel. Pengambilan sampel boleh dilakukan terhadap sebagian dari jumlah keseluruhan wadah bila telah tersedia prosedur tervalidasi yang menjamin bahwa tidak satu pun wadah bahan awal yang keliru diidentifikasi pada labelnya.

7.18 Validasi tersebut seharusnya mencakup minimal aspek – aspek berikut:

- a. sifat dan status industri pembuat dan pemasok serta pemahaman mereka tentang ketentuan CPOB pada Industri Farmasi;
- b. sistem Pemastian Mutu industri pembuat bahan awal;
- c. kondisi pembuatan pada saat bahan awal tersebut diproduksi dan diperiksa; dan
- d. sifat bahan awal dan produk jadi yang akan menggunakan bahan awal tersebut.

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

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

Tidak mungkin suatu prosedur dapat divalidasi secara memuaskan dalam hal:

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

7.19 Mutu suatu *batch* bahan awal dapat dinilai dengan mengambil dan menguji sampel representatif. Sampel yang diambil untuk pengujian identitas dapat digunakan untuk tujuan ini. Jumlah sampel yang diambil untuk penyiapan sampel representatif seharusnya ditentukan secara statistik dan ditentukan dalam suatu rencana pengambilan sampel. Jumlah sampel individu yang dapat dicampur untuk membentuk sampel komposit juga seharusnya ditentukan, dengan mempertimbangkan sifat dari bahan, pengetahuan pemasok dan homogenitas sampel komposit.

Bahan Pengemas

7.20 Pola pengambilan sampel bahan pengemas seharusnya setidaknya memperhatikan hal berikut: jumlah yang diterima, mutu yang dipersyaratkan, sifat bahan (misal 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 seharusnya ditentukan secara statistik dan disebutkan dalam pola pengambilan sampel.

Kegiatan Pengambilan Sampel

7.21 Pengambilan sampel seharusnya dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi atau efek lain yang berpengaruh tidak baik terhadap mutu. Wadah yang diambil sampelnya seharusnya diberi label yang mencantumkan antara lain isi wadah, nomor *batch*, tanggal pengambilan sampel dan tanda bahwa sampel diambil dari wadah tersebut. Wadah seharusnya ditutup rapat kembali setelah pengambilan sampel.

7.22 Semua alat pengambil sampel dan wadah sampel seharusnya terbuat dari bahan yang *inert* dan dijaga kebersihannya.

7.23 Instruksi pengambilan sampel seharusnya mencakup:

- a. metode dan pola pengambilan sampel;
- b. peralatan yang digunakan;
- c. jumlah sampel yang diambil;
- d. instruksi pembagian sampel sesuai kebutuhan;
- e. jenis wadah sampel yang harus digunakan, yakni apakah untuk pengambilan sampel secara aseptik atau normal;
- f. identitas wadah yang diambil sampelnya;
- g. peringatan khusus yang harus diperhatikan terutama yang berkaitan dengan pengambilan sampel bahan steril atau berbahaya;
- h. kondisi penyimpanan; dan
- i. instruksi tentang cara pembersihan dan penyimpanan alat pengambil sampel.

7.24 Tiap wadah sampel seharusnya diberi label yang menunjukkan:

- a. nama bahan yang disampel;
- b. nomor *batch* atau lot;
- c. nomor wadah yang diambil sampelnya;
- d. tanda tangan petugas yang mengambil sampel; dan
- e. tanggal pengambilan sampel.

- 7.25 Sebelum dan setelah tiap pemakaian, alat pengambil sampel seharusnya dibersihkan, jika perlu disterilkan, dan disimpan secara terpisah dari alat laboratorium lain.
- 7.26 Pada saat pengambilan sampel seharusnya dilakukan pencegahan agar tidak terjadi pencemaran atau kecampurbauran terhadap atau oleh bahan yang diambil sampelnya. Semua alat pengambil sampel yang bersentuhan dengan bahan seharusnya bersih. Perhatian khusus mungkin diperlukan untuk penanganan bahan yang berbahaya atau berpotensi tinggi.

Pengujian

- 7.27 Metode analisis seharusnya divalidasi. Laboratorium yang menggunakan metode analisis tanpa melakukan validasi awal, seharusnya melakukan verifikasi kesesuaian metode analisis tersebut. Semua kegiatan pengujian yang diuraikan dalam izin edar Obat seharusnya dilaksanakan menurut metode disetujui.
- 7.28 Hasil pengujian yang diperoleh seharusnya dicatat. Hasil pengujian terhadap atribut mutu kritis seharusnya dibuat tren dan dicek untuk memastikan bahwa masing-masing konsisten satu dengan yang lain. Semua kalkulasi seharusnya diperiksa dengan kritis.
- 7.29 Pengujian yang dilakukan seharusnya dicatat dan catatannya seharusnya mencakup paling sedikit data sebagai berikut:
- a. nama bahan atau produk dan, di mana perlu, bentuk sediaan;
 - b. nomor *batch* dan, di mana relevan, pembuat dan/atau pemasok;
 - c. rujukan spesifikasi dan prosedur pengujian yang relevan;
 - d. hasil pengujian, termasuk pengamatan dan kalkulasi, dan acuan kepada semua sertifikat analisis;
 - e. tanggal pengujian;
 - f. paraf personel yang melaksanakan pengujian;
 - g. paraf personel yang melakukan verifikasi terhadap pengujian dan kalkulasi, di mana perlu;
 - h. pernyataan pelulusan atau penolakan (atau keputusan status lain) yang jelas dan tanda tangan personel yang bertanggung jawab yang dilengkapi dengan tanggal; dan
 - i. rujukan peralatan yang digunakan.
- 7.30 Semua pengawasan selama-proses, termasuk yang dilakukan dalam area produksi oleh personel produksi, seharusnya dilaksanakan menurut metode yang disetujui Penanggung Jawab Pengawasan Mutu dan hasilnya dicatat.
- 7.31 Perhatian khusus seharusnya diberikan pada mutu pereaksi, larutan, alat gelas, baku pembanding dan media perbenihan. Hal tersebut seharusnya disiapkan dan dikendalikan sesuai dengan prosedur tertulis. Tingkat

pengendalian seharusnya sepadan dengan penggunaannya dan data stabilitas yang ada.

- 7.32 Baku pembanding seharusnya dibuat sesuai peruntukannya. Kualifikasi dan sertifikasi baku pembanding, seharusnya dinyatakan dengan jelas dan didokumentasikan. Apabila tersedia baku pembanding kompendial yang berasal dari sumber resmi, sebaiknya digunakan sebagai baku pembanding primer kecuali telah dijustifikasi (penggunaan baku pembanding sekunder diperbolehkan setelah ketertelusuran terhadap baku pembanding primer telah dibuktikan dan didokumentasikan). Baku pembanding kompendia ini seharusnya digunakan untuk tujuan yang dijelaskan dalam monografi kecuali jika lain ditentukan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- 7.33 Pereaksi, larutan, baku pembanding dan media perbenihan seharusnya ditandai dengan tanggal pembuatan dan tanggal dibuka dan tanda tangan personel pembuat. Tanggal kedaluwarsa pereaksi dan media perbenihan seharusnya dicantumkan pada label, juga kondisi penyimpanan tertentu. Selain itu, untuk larutan volumetris, tanggal standardisasi dan faktor terakhir seharusnya ditunjukkan.
- 7.34 Bila perlu, tanggal penerimaan tiap bahan yang digunakan untuk kegiatan pengujian (misal, pereaksi, larutan dan baku pembanding) seharusnya tercantum pada wadah. Prosedur penggunaan dan penyimpanan seharusnya diikuti. Dalam hal tertentu perlu dilakukan uji identifikasi dan/atau pengujian lain untuk bahan pereaksi pada waktu penerimaan atau sebelum penggunaan.
- 7.35 Media perbenihan seharusnya dibuat sesuai dengan persyaratan pembuat media kecuali jika dijustifikasi secara ilmiah. Kinerja semua media perbenihan seharusnya diverifikasi sebelum digunakan. Baik kontrol positif maupun kontrol negatif seharusnya digunakan untuk memastikan kesesuaian media perbenihan. Konsentrasi inokulum dalam kontrol positif seharusnya disesuaikan dengan kepekaan pertumbuhan yang diinginkan.
- 7.36 Media dan galur mikrobiologi bekas pakai seharusnya didekontaminasi sesuai prosedur dan dibuang untuk mencegah kontaminasi silang dan residu yang tertinggal. Masa simpan media mikrobiologi yang digunakan seharusnya ditetapkan, didokumentasikan dan dijustifikasi secara ilmiah.
- 7.37 Hewan yang digunakan sebagai komponen pengujian, bahan atau produk, seharusnya, bila perlu, dikarantina sebelum digunakan. Hewan tersebut seharusnya dijaga dan diawasi sedemikian untuk memastikan kesesuaian tujuan penggunaannya. Hewan tersebut seharusnya diidentifikasi dan catatan yang memadai seharusnya disimpan dan dijaga agar dapat menunjukkan riwayat penggunaannya.

Persyaratan Pengujian

Bahan Awal dan Bahan Pengemas

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

- 7.39 Pengujian identitas seharusnya dilaksanakan pada sampel dari tiap wadah bahan awal (lihat juga angka 7.17).
- 7.40 Pengujian kesesuaian terhadap spesifikasi tersebut dilakukan pada setiap kedatangan dan setiap *batch*.

Produk Jadi

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

Pemantauan Lingkungan

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

Pengujian Ulang Bahan yang Diluluskan

- 7.44 Seharusnya ditetapkan batas waktu penyimpanan yang sesuai untuk tiap bahan awal, produk antara, dan produk ruahan. Setelah batas waktu ini bahan atau produk tersebut seharusnya 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.
- 7.45 Bila suatu bahan disimpan pada kondisi yang tidak sesuai dengan yang ditetapkan, bahan tersebut seharusnya diuji ulang dan dinyatakan lulus oleh bagian Pengawasan Mutu sebelum digunakan dalam proses.

Pengolahan Ulang

- 7.46 Pengujian tambahan terhadap produk jadi hasil pengolahan ulang seharusnya dilakukan sesuai ketentuan.
- 7.47 Uji stabilitas lanjut seharusnya dilakukan terhadap produk hasil pengolahan ulang sesuai keperluan.

PROGRAM STABILITAS ON-GOING

- 7.48 Setelah dipasarkan, stabilitas Obat seharusnya 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.
- 7.49 Tujuan dari program stabilitas *on-going* adalah untuk memantau produk selama masa edar dan untuk menentukan bahwa produk tetap, dan dapat diprakirakan akan tetap, memenuhi spesifikasinya selama dijaga dalam kondisi penyimpanan yang tertera pada label.
- 7.50 Hal ini berlaku bagi Obat dalam kemasan yang dijual, namun seharusnya 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 seharusnya dievaluasi dan dikaji. Di samping itu, seharusnya dipertimbangkan produk antara yang disimpan dan digunakan setelah jangka waktu yang diperpanjang. Studi stabilitas produk hasil rekonstitusi dilakukan saat pengembangan produk dan tidak memerlukan pemantauan yang berbasis *on-going*. Namun, apabila relevan, stabilitas produk hasil rekonstitusi dapat juga dipantau.
- 7.51 Program stabilitas *on-going* seharusnya 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*) seharusnya dikualifikasi dan dirawat menurut aturan umum yang tertera pada Bab 3 Bangunan dan Fasilitas serta Bab 12 Kualifikasi dan Validasi.
- 7.52 Protokol untuk program stabilitas *on-going* seharusnya menjangkau akhir masa edar dan seharusnya meliputi, namun tidak terbatas pada, parameter berikut:
- a. jumlah *batch* per kekuatan dan per ukuran *batch* yang berbeda, di mana perlu;
 - b. metode pengujian fisis, kimiawi, mikrobiologis dan biologis yang relevan;
 - c. kriteria keberterimaan;
 - d. rujukan metode pengujian;
 - e. uraian sistem tutup wadah;
 - f. interval pengujian (titik waktu);
 - g. kondisi penyimpanan untuk pengujian jangka panjang konsisten dengan penandaan produk; dan
 - h. parameter lain yang berlaku spesifik bagi Obat.

- 7.53 Protokol untuk program stabilitas *on-going* dapat berbeda dari protokol untuk studi stabilitas jangka panjang awal yang diajukan dalam dokumen izin edar, apabila hal ini dijustifikasi dan didokumentasi dalam protokol (misal, frekuensi pengujian).
- 7.54 Jumlah *batch* dan frekuensi pengujian seharusnya memberikan data yang cukup jumlahnya untuk memungkinkan melakukan analisis tren. Kecuali dijustifikasi lain, minimal satu *batch* per tahun dari produk yang dibuat untuk tiap kekuatan dan tiap jenis pengemasan primer, bila relevan, seharusnya 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 dipertimbangkan pendekatan risiko – manfaat. Prinsip desain *bracketing* dan *matrixing* dapat diterapkan jika dijustifikasi dalam protokol secara ilmiah.
- 7.55 Dalam situasi tertentu, *batch* tambahan seharusnya dicakup dalam program stabilitas *on-going*. Misal, suatu studi stabilitas *on-going* seharusnya dilaksanakan pada tiap perubahan yang signifikan atau penyimpangan yang signifikan terhadap proses atau kemasan. Semua *batch* hasil kegiatan pengerjaan ulang, pengolahan ulang atau pemulihan seharusnya juga dipertimbangkan untuk dicakup.
- 7.56 Hasil studi stabilitas *on-going* seharusnya dapat diakses oleh personel kunci dan, terutama, Penanggung Jawab Pemastian Mutu. Apabila studi stabilitas *on-going* diselenggarakan pada lokasi di luar lokasi pembuatan produk ruahan atau produk akhir, seharusnya tersedia persetujuan tertulis antara kedua pihak. Hasil studi stabilitas *on-going* seharusnya tersedia di lokasi pembuatan untuk diperiksa oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- 7.57 HULS atau tren atipikal yang signifikan seharusnya diselidiki. Semua hasil HULS yang dikonfirmasi, atau tren negatif yang signifikan, *batch* produk yang terpengaruh di pasaran seharusnya dilaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan. Dampak yang mungkin ada terhadap *batch* yang telah berada di pasaran seharusnya dipertimbangkan sesuai Bab 9 Keluhan dan Penarikan Produk, dan dikonsultasikan dengan Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- 7.58 Suatu rangkuman dari seluruh data yang dihasilkan, termasuk kesimpulan sementara dari program, seharusnya dibuat tertulis dan disimpan. Rangkuman seharusnya selalu siap untuk ditinjau secara berkala.

TRANSFER METODE ANALISIS

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

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

BAB 8

INSPEKSI DIRI

PRINSIP

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

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

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

- a. personel;
- b. bangunan dan fasilitas termasuk fasilitas untuk personel;
- c. pemeliharaan bangunan dan peralatan;
- d. penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan Obat jadi;
- e. peralatan;
- f. produksi dan pengawasan selama-proses;
- g. pengawasan Mutu;
- h. dokumentasi;
- i. sanitasi dan higiene;
- j. program validasi dan revalidasi;
- k. kalibrasi alat atau sistem pengukuran;
- l. prosedur penarikan Obat jadi;
- m. penanganan keluhan;
- n. pengawasan label; dan
- o. hasil inspeksi diri sebelumnya dan tindakan perbaikan.

Aspek-aspek tersebut seharusnya diperiksa secara berkala menurut

program yang telah disusun untuk memverifikasi kepatuhan terhadap prinsip Pemastian Mutu.

- 8.2. Inspeksi diri seharusnya dilakukan secara independen dan rinci oleh personel perusahaan yang kompeten. Manajemen seharusnya 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 seharusnya dilaksanakan minimal 1 (satu) kali dalam setahun. Frekuensi inspeksi diri seharusnya tertulis dalam prosedur inspeksi diri.

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

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

Pernyataan dari tindakan yang dilakukan seharusnya dicatat.

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

AUDIT MUTU

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

AUDIT DAN PERSETUJUAN PEMASOK

- 8.7. Penanggung Jawab Bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) seharusnya 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. Seharusnya dibuat daftar pemasok yang disetujui untuk bahan awal dan bahan pengemas. Daftar pemasok seharusnya disiapkan dan dikaji ulang.
- 8.9. Seharusnya dilakukan evaluasi sebelum pemasok disetujui dan dimasukkan ke dalam daftar pemasok atau spesifikasi. Evaluasi seharusnya mempertimbangkan riwayat pemasok dan sifat bahan yang

dipasok. Jika audit diperlukan, audit tersebut seharusnya menetapkan kemampuan pemasok dalam pemenuhan standar CPOB.

- 8.10. Semua pemasok yang telah ditetapkan seharusnya dievaluasi secara berkala.

BAB 9

KELUHAN DAN PENARIKAN PRODUK

PRINSIP

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

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

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

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

PERSONEL DAN PENGELOLAAN

- 9.1 Personel yang terlatih dan berpengalaman seharusnya bertanggung jawab untuk mengelola investigasi keluhan dan cacat mutu serta memutuskan langkah-langkah yang harus diambil untuk mengelola setiap potensi risiko yang muncul akibat masalah tersebut, termasuk penarikan. Personel tersebut seharusnya independen dari bagian penjualan dan pemasaran, kecuali jika ada justifikasi. Apabila personel tersebut bukan Penanggung Jawab bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), seharusnya Penanggung Jawab bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) segera diberitahukan secara formal setiap investigasi, setiap tindakan pengurangan risiko dan setiap pelaksanaan penarikan Obat.
- 9.2 Personel terlatih dan sumber daya yang memadai seharusnya tersedia untuk penanganan, penilaian, investigasi, peninjauan keluhan dan cacat mutu serta penerapan tindakan pengurangan risiko. Personel terlatih dan sumber daya yang memadai juga seharusnya tersedia untuk berkomunikasi dengan otoritas pengawas Obat.

- 9.3 Tim yang terdiri berbagai keahlian seharusnya dipertimbangkan, termasuk personel Manajemen Mutu yang mendapatkan pelatihan yang tepat.
- 9.4 Apabila penanganan keluhan dan cacat mutu dikelola secara terpusat di dalam organisasi, peran dan tanggung jawab masing-masing pihak terkait seharusnya didokumentasikan. Pengelolaan terpusat (korporasi) tidak boleh mengakibatkan keterlambatan investigasi dan penanganan masalah.

PROSEDUR PENANGANAN DAN INVESTIGASI KELUHAN TERMASUK CACAT MUTU YANG MUNGKIN TERJADI

- 9.5 Seharusnya tersedia prosedur tertulis yang merinci tindakan yang diambil setelah menerima keluhan. Semua keluhan seharusnya didokumentasikan dan dinilai untuk menetapkan apakah terjadi cacat mutu atau masalah lain.
- 9.6 Perhatian khusus seharusnya diberikan untuk menetapkan apakah keluhan atau cacat mutu yang dicurigai berkaitan dengan pemalsuan.
- 9.7 Karena tidak semua keluhan yang diterima diakibatkan oleh cacat mutu, keluhan yang tidak menunjukkan potensi cacat mutu seharusnya didokumentasikan dengan tepat dan dikomunikasikan kepada bagian atau personel yang relevan yang bertanggung jawab atas investigasi dan pengelolaan keluhan terkait, misal dugaan efek samping.
- 9.8 Seharusnya tersedia prosedur untuk memfasilitasi permintaan investigasi mutu dari suatu *batch* Obat dalam rangka investigasi dugaan efek samping yang dilaporkan.
- 9.9 Ketika investigasi cacat mutu dimulai, seharusnya tersedia prosedur yang paling sedikit mencakup hal-hal berikut:
- a. deskripsi cacat mutu yang dilaporkan;
 - b. penentuan luas dari cacat mutu. Seharusnya dilakukan pemeriksaan atau pengujian sampel pembandingan dan/atau sampel pertinggal, dan dalam kasus tertentu, peninjauan catatan produksi *batch*, catatan sertifikasi *batch* dan catatan distribusi *batch* (khususnya untuk produk yang tidak tahan panas) seharusnya dilakukan;
 - c. kebutuhan untuk meminta sampel atau produk cacat yang dikembalikan dan bila sampel telah tersedia, kebutuhan untuk melakukan evaluasi yang memadai;
 - d. penilaian risiko yang ditimbulkan oleh cacat mutu, berdasarkan tingkat keparahan dan luas dari cacat mutu;
 - e. proses pengambilan keputusan yang akan digunakan terkait dengan kemungkinan kebutuhan tindakan pengurangan-risiko dalam jaringan distribusi, seperti penarikan *batch*/produk atau tindakan lain;

- f. penilaian dampak dari tindakan penarikan Obat terhadap ketersediaannya di peredaran bagi pasien, dan kebutuhan untuk melaporkan dampak penarikan Obat kepada otoritas terkait;
- g. komunikasi internal dan eksternal yang perlu dilakukan sehubungan dengan cacat mutu dan investigasi;
- h. identifikasi potensi akar masalah dari cacat mutu; dan
- i. kebutuhan untuk melakukan identifikasi dan mengimplementasikan Tindakan Korektif dan Pencegahan yang tepat, dan penilaian terhadap efektivitasnya.

INVESTIGASI DAN PENGAMBILAN KEPUTUSAN

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

ANALISIS AKAR MASALAH DAN TINDAKAN PERBAIKAN DAN PENCEGAHAN

- 9.16 Tingkat analisis akar masalah yang tepat seharusnya diterapkan selama investigasi cacat mutu. Apabila akar masalah cacat mutu yang sebenarnya tidak dapat ditentukan, pertimbangan seharusnya diberikan

untuk mengidentifikasi akar masalah yang paling mungkin dan tindakan untuk mengatasinya.

- 9.17 Bila faktor kesalahan personel dicurigai atau diidentifikasi sebagai penyebab cacat mutu, seharusnya dijustifikasi secara formal dan hati-hati untuk memastikan bahwa kesalahan proses, prosedural, sistem atau masalah lain tidak terabaikan.
- 9.18 Tindakan Korektif dan Tindakan Pencegahan yang tepat seharusnya diidentifikasi dan diambil sebagai tindak lanjut terhadap cacat mutu. Efektivitas tindakan tersebut seharusnya dipantau dan dinilai.
- 9.19 Catatan cacat mutu seharusnya ditinjau dan dilakukan analisis tren secara berkala.

PENARIKAN PRODUK DAN KEMUNGKINAN TINDAKAN PENGURANGAN RISIKO LAIN

- 9.20 Seharusnya tersedia prosedur tertulis yang jika perlu dikaji dan dimutakhirkan secara berkala, untuk mengatur segala tindakan penarikan atau tindakan pengurangan risiko lain.
- 9.21 Setelah produk diedarkan, pengembalian apa pun dari jalur distribusi sebagai akibat dari cacat mutu seharusnya dianggap dan dikelola sebagai penarikan (Ketentuan ini tidak berlaku untuk pengambilan atau pengembalian sampel produk dari jalur distribusi untuk memfasilitasi investigasi terhadap masalah/laporan cacat mutu).
- 9.22 Pelaksanaan penarikan seharusnya mampu untuk dilakukan segera setiap saat. Dalam kasus tertentu, untuk melindungi kesehatan masyarakat pelaksanaan penarikan mungkin perlu dimulai sebelum menetapkan akar masalah dan luas dari cacat mutu.
- 9.23 Catatan distribusi *batch*/produk seharusnya tersedia untuk digunakan oleh personel yang bertanggung jawab terhadap penarikan. Catatan distribusi seharusnya berisi informasi yang lengkap mengenai distributor dan pelanggan yang dipasok secara langsung (dengan alamat, nomor telepon, dan/atau nomor faksimile pada saat jam kerja dan di luar jam kerja, nomor *batch* dan jumlah yang dikirim), termasuk distributor di luar negeri untuk produk yang diekspor.
- 9.24 Dalam hal Obat untuk uji klinik, semua lokasi dan negara tujuan uji klinis seharusnya diidentifikasi. Obat untuk uji klinik yang telah memiliki izin edar, pabrik pembuat seharusnya bekerja sama dengan sponsor untuk memberitahukan pemilik izin edar tentang setiap cacat mutu yang terkait Obat tersebut. Sponsor seharusnya menerapkan prosedur untuk mengungkap identitas produk *blinded*, apabila diperlukan dilakukan penarikan secara cepat. Sponsor seharusnya memastikan bahwa prosedur untuk mengungkap identitas produk *blinded* hanya dilakukan jika diperlukan.
- 9.25 Pertimbangan seharusnya diberikan setelah berkonsultasi dengan otoritas pengawas Obat terkait, cakupan jalur distribusi untuk melakukan tindakan penarikan, dengan mempertimbangkan potensi risiko terhadap kesehatan masyarakat dan setiap dampak yang mungkin terjadi dari tindakan penarikan yang diajukan. Otoritas pengawas Obat

seharusnya diberitahukan apabila tidak ada tindakan penarikan yang diusulkan untuk *batch* yang cacat karena *batch* telah kedaluwarsa (misalnya produk dengan masa kedaluwarsa yang pendek).

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

BAB 10

DOKUMENTASI

PRINSIP

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

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

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

DOKUMENTASI CPOB YANG DIPERLUKAN (BERDASARKAN JENIS)

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

Jenis instruksi (petunjuk, atau persyaratan):

- a. Spesifikasi: menguraikan secara rinci persyaratan yang harus dipenuhi produk atau bahan yang digunakan atau diperoleh selama pembuatan. Dokumen ini merupakan dasar untuk mengevaluasi mutu.
- b. Dokumen Produksi Induk, Formula Pembuatan, Prosedur Pengolahan, Prosedur Pengemasan dan Instruksi Pengujian/Metode Analisis: menyajikan rincian semua bahan awal, peralatan dan sistem komputerisasi (jika ada) yang akan digunakan dan menjelaskan semua prosedur pengolahan, pengemasan, pengambilan sampel dan pengujian. Pengawasan selama-proses dan *process analytical technologies* (PAT) yang akan digunakan seharusnya ditentukan dimana diperlukan bersama kriteria keberterimaannya.
- c. Prosedur (disebut juga Prosedur Tetap atau Protap): memberikan petunjuk cara pelaksanaan suatu kegiatan tertentu.

- d. Protokol (kualifikasi, validasi, uji stabilitas, dll): memberikan instruksi untuk melakukan dan mencatat kegiatan tertentu.
- e. Perjanjian Teknis: kesepakatan antara pemberi kontrak dan penerima kontrak untuk kegiatan alih daya.

Jenis Catatan/Laporan:

- a. Catatan: menyajikan bukti dari berbagai tindakan yang dilakukan untuk membuktikan pematuhan terhadap instruksi, misal kegiatan, kejadian, investigasi, dalam hal *batch* yang dibuat, merupakan riwayat setiap *batch* produk, termasuk distribusinya. Catatan meliputi data mentah yang digunakan untuk menghasilkan catatan lain. Untuk catatan elektronik yang mengatur pengguna seharusnya ditentukan data mana yang akan digunakan sebagai data mentah. Paling tidak, semua data yang menjadi dasar keputusan kualitas seharusnya didefinisikan sebagai data mentah.
- b. Sertifikat Analisis: berisi ringkasan hasil pengujian sampel produk atau bahan termasuk evaluasi untuk memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan.
- c. Laporan: mendokumentasikan pelaksanaan kegiatan tertentu, pelaksanaan proyek atau penyelidikan tertentu, dilengkapi hasil, kesimpulan dan rekomendasi.

PEMBUATAN DAN PENGENDALIAN DOKUMEN

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

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

CARA DOKUMENTASI YANG BAIK

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

PENYIMPANAN DOKUMEN

- 10.10 Seharusnya dijelaskan dengan baik catatan mana yang terkait dengan tiap kegiatan pengolahan dan tempat penyimpanan catatan. Pengendalian yang aman harus tersedia untuk memastikan integritas catatan selama periode penyimpanan dan validasi bila diperlukan.
- 10.11 Diperlukan persyaratan khusus untuk catatan *batch* yang harus disimpan selama satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa *batch* atau lima tahun setelah diluluskan *batch* oleh Pemastian Mutu, yang mana yang lebih lama. Catatan *batch* Obat untuk uji klinik harus disimpan paling sedikit lima tahun setelah uji klinik selesai atau penghentian formal. Persyaratan lain untuk penyimpanan dokumen dapat dijelaskan dalam peraturan perundang-undangan terkait dengan jenis produk tertentu (misal *Advanced Therapy Medicinal Products*) dan penentuan jangka waktu penyimpanan yang lebih lama ditetapkan untuk dokumen tertentu.
- 10.12 Untuk jenis dokumentasi lain, periode penyimpanan tergantung pada kegiatan bisnis yang didukung oleh dokumen. Dokumen kritis, termasuk data mentah (misal yang berhubungan dengan validasi atau stabilitas), yang mendukung informasi dalam persetujuan izin edar seharusnya disimpan selama Izin masih berlaku. Mungkin pengabaian dokumen dapat diterima (misal data mentah yang mendukung laporan validasi atau laporan stabilitas) apabila data telah diganti dengan kumpulan data baru. Justifikasi ini seharusnya didokumentasikan dan mempertimbangkan persyaratan penyimpanan catatan *batch*; misal, dalam kasus data validasi proses, data mentah penyerta seharusnya disimpan dalam jangka waktu minimal sepanjang catatan untuk semua *batch* yang pelulusannya didukung oleh kegiatan validasi.

Butir berikut memberikan beberapa contoh dokumen yang diperlukan. Sistem Mutu Industri Farmasi seharusnya menjelaskan semua dokumen yang

diperlukan untuk memastikan mutu produk dan keamanan pasien.

Spesifikasi

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

Spesifikasi untuk bahan awal dan bahan pengemas

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

- a. deskripsi bahan, mencakup:
 - i. nama yang ditentukan dan kode referen (kode produk) internal;
 - ii. rujukan monografi farmakope, bila ada;
 - iii. pemasok yang disetujui dan, bila mungkin, produsen bahan; dan
 - iv. spesimen bahan cetak;
- b. petunjuk pengambilan sampel dan pengujian;
- c. persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas keberterimaan;
- d. kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan; dan
- e. batas waktu penyimpanan sebelum dilakukan pengujian kembali.

Spesifikasi Produk Antara dan Produk Ruahan

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

Spesifikasi Produk Jadi

10.16 Spesifikasi produk jadi seharusnya mencakup atau memberikan referensi ke:

- a. nama produk yang ditentukan dan kode referen (kode produk) bila diperlukan;
- b. formula;
- c. deskripsi bentuk sediaan dan uraian mengenai kemasan;
- d. petunjuk pengambilan sampel dan pengujian;
- e. persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas keberterimaan;
- f. kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan khusus, bila diperlukan; dan

- g. masa edar.

Dokumen Produksi Induk

- 10.17 Dokumen Produksi Induk yang disahkan secara formal seharusnya 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 *batch*;
 - c. daftar lengkap bahan awal, baik yang tidak akan berubah maupun yang akan mengalami perubahan selama proses;
 - d. spesifikasi bahan awal;
 - e. daftar lengkap bahan pengemas;
 - f. spesifikasi bahan pengemas primer;
 - g. prosedur pengolahan dan pengemasan;
 - h. daftar peralatan yang dapat digunakan untuk pengolahan dan pengemasan;
 - i. pengawasan selama-proses pengolahan dan pengemasan; dan
 - j. masa edar/simpan.

FORMULA PEMBUATAN DAN PROSEDUR PRODUKSI

- 10.18 Formula Pembuatan seharusnya mencakup:
- a. nama produk dengan kode referen produk yang merujuk pada spesifikasinya;
 - b. deskripsi bentuk sediaan, kekuatan produk dan ukuran *batch*;
 - c. daftar semua bahan awal yang digunakan, dengan mendeskripsikan masing-masing jumlahnya; termasuk pencantuman bahan yang hilang selama proses; dan
 - d. pernyataan mengenai hasil akhir yang diharapkan dengan batas penerimaan, dan bila perlu, hasil antara yang relevan.
- 10.19 Prosedur Pengolahan Induk seharusnya mencakup:
- a. pernyataan mengenai lokasi pengolahan dan peralatan utama yang digunakan;

- b. metode atau rujukan metode yang digunakan untuk mempersiapkan peralatan kritis (misal pembersihan, perakitan, kalibrasi, sterilisasi);
- c. memeriksa bahwa peralatan dan tempat kerja bersih dari produk, dokumen atau bahan sebelumnya yang tidak diperlukan untuk proses yang direncanakan dan peralatan bersih dan dapat digunakan;
- d. instruksi rinci tahap proses [misal pemeriksaan bahan, penanganan awal, urutan penambahan bahan, parameter pengolahan kritis (waktu, suhu dll.);
- e. instruksi untuk semua pengawasan selama-proses dengan batas penerimaannya;
- f. bila perlu, syarat penyimpanan produk ruahan; termasuk wadah, label dan kondisi penyimpanan khusus, di mana perlu; dan
- g. semua tindakan khusus yang diperhatikan

Prosedur Pengemasan Induk

10.20 Prosedur Pengemasan Induk yang disetujui untuk setiap produk, ukuran dan tipe kemasan yang disetujui seharusnya tersedia yang mencakup, berikut ini:

- a. nama produk; termasuk nomor *batch* produk ruahan dan produk jadi;
- b. deskripsi bentuk sediaan dan kekuatan, di mana perlu;
- c. ukuran kemasan yang dinyatakan dalam jumlah, berat atau volume produk dalam wadah akhir;
- d. daftar lengkap semua bahan pengemas yang diperlukan, termasuk jumlah, ukuran dan jenis bersama kode atau nomor referen yang berkaitan dengan spesifikasi tiap bahan pengemas;
- e. bila perlu, contoh atau reproduksi dari bahan pengemas cetak yang relevan dan spesimen yang menunjukkan tempat untuk mencetak nomor batch dan tanggal kedaluwarsa produk;
- f. memeriksa bahwa peralatan dan area kerja bersih dari produk, dokumen atau bahan sebelumnya dalam rencana pengemasan (kesiapan jalur), dan peralatan tersebut bersih dan dapat digunakan;
- g. tindakan pencegahan khusus yang diperhatikan, termasuk pemeriksaan secara cermat area dan peralatan untuk memastikan kesiapan jalur sebelum kegiatan dimulai;
- h. deskripsi kegiatan pengemasan, termasuk kegiatan tambahan yang signifikan serta peralatan yang harus digunakan; dan

- i. pengawasan selama-proses yang rinci termasuk pengambilan sampel dan batas keberterimaan.

Catatan Pengolahan *Batch*

10.21 Catatan Pengolahan *Batch* seharusnya tersedia untuk tiap *batch* yang diolah. Dokumen ini seharusnya dibuat berdasarkan bagian relevan dari formula pembuatan dan prosedur pengolahan induk yang berlaku. Metode pembuatan catatan ini seharusnya didesain untuk menghindari kesalahan transkripsi:

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

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

Catatan Pengemasan *Batch*

10.22 Catatan Pengemasan *Batch* seharusnya tersedia untuk tiap *batch* atau bagian *batch* yang diproses. Dokumen ini seharusnya dibuat berdasarkan bagian relevan dari Prosedur Pengemasan Induk.

Catatan pengemasan *batch* seharusnya berisi informasi berikut:

- a. nama dan nomor *batch* produk;
- b. tanggal dan waktu tiap kegiatan pengemasan;

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

PROSEDUR DAN CATATAN

Penerimaan

- 10.23 Seharusnya tersedia prosedur tertulis dan catatan penerimaan untuk tiap pengiriman tiap bahan awal, (termasuk produk ruahan, produk antara atau produk jadi), bahan pengemas primer, sekunder dan bahan pengemas cetak.
- 10.24 Catatan penerimaan seharusnya mencakup:
- a. nama bahan pada surat pengiriman dan wadah;
 - b. nama “internal” dan/atau kode bahan [bila tidak sama dengan a)];
 - c. tanggal penerimaan;
 - d. nama pemasok dan, bila mungkin, nama pabrik pembuat;
 - e. nomor *batch* atau referen pabrik pembuat;
 - f. jumlah total dan jumlah wadah yang diterima;
 - g. nomor *batch* yang diberikan setelah penerimaan; dan
 - h. komentar yang relevan.
- 10.25 Seharusnya tersedia prosedur tertulis untuk penandaan karantina internal dan penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan bahan lain, sesuai keperluan.

Pengambilan Sampel

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

Pengujian

- 10.27 Seharusnya 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 seharusnya dicatat.

Prosedur Pembersihan dan Sanitasi

- 10.28 Prosedur tertulis seharusnya ditetapkan untuk pembersihan alat dan persetujuan untuk penggunaan bagi produksi Obat, termasuk produk antara. Prosedur pembersihan seharusnya rinci supaya operator dapat melakukan pembersihan tiap jenis alat secara konsisten dan efektif.

Prosedur seharusnya 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 *batch* sebelumnya;
 - f. instruksi untuk melindungi alat yang sudah bersih terhadap kontaminasi sebelum digunakan;
 - g. pemeriksaan kebersihan alat segera sebelum digunakan; dan
 - h. menetapkan jangka waktu maksimum yang sesuai untuk pelaksanaan pembersihan alat setelah selesai digunakan produksi.
- 10.29 Tanpa kecuali, prosedur pembersihan, sanitasi dan higiene seharusnya divalidasi dan dievaluasi secara berkala untuk memastikan efektivitas prosedur memenuhi persyaratan.
- 10.30 Seharusnya tersedia prosedur tertulis dan catatan pelaksanaan tindakan dan, bila perlu, kesimpulan yang dicapai untuk pembersihan dan sanitasi, hal - hal tentang personel termasuk pelatihan, seragam kerja, higiene; pemantauan lingkungan dan pengendalian hama.

Lain-lain

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

- 10.32 Catatan mengenai distribusi tiap *batch* produk seharusnya dipelihara untuk memfasilitasi penarikan *batch* bila perlu.
- 10.33 Seharusnya tersedia secara tertulis kebijakan, prosedur, protokol, laporan dan catatan yang berkaitan mengenai tindakan yang harus diambil atau kesimpulan yang dicapai, di mana berlaku, untuk:
- a. validasi dan kualifikasi proses, peralatan dan sistem;
 - b. rakitan peralatan dan kalibrasi;
 - c. transfer teknologi;
 - d. pemeliharaan, pembersihan dan sanitasi;
 - e. hal yang berkaitan dengan personel termasuk daftar tanda tangan, pelatihan CPOB dan masalah teknis, pakaian dan higiene dan verifikasi efektivitas pelatihan;
 - f. pemantauan lingkungan;
 - g. pengendalian hama;
 - h. keluhan;
 - i. penarikan Obat;
 - j. produk kembalian;
 - k. pengendalian perubahan;
 - l. investigasi penyimpangan dan ketidaksesuaian;
 - m. inspeksi diri terkait kualitas/pemenuhan CPOB;
 - n. ringkasan catatan di mana berlaku (misal pengkajian mutu produk); dan
 - o. audit pemasok.
- 10.34 Seharusnya tersedia prosedur pengoperasian yang jelas untuk peralatan utama yang digunakan untuk produksi dan pengujian.
- 10.35 Seharusnya disediakan buku log untuk mencatat peralatan utama atau kritis untuk pengujian dan produksi dan area tempat produk diproduksi. Pencatatan dilakukan dalam bentuk kronologis, sesuai keperluan, semua kegiatan validasi, kalibrasi, pemeliharaan, pembersihan dan perbaikan, termasuk tanggal, identitas personel yang melaksanakan kegiatan tersebut.
- 10.36 Indeks dokumen dalam Sistem Mutu Industri Farmasi seharusnya tersedia.

BAB 11

KEGIATAN ALIH DAYA

Aktivitas yang tercakup dalam standar CPOB yang dialihdayakan seharusnya didefinisikan, disetujui dan dikendalikan dengan benar untuk menghindari kesalahpahaman yang dapat menghasilkan produk atau pekerjaan dengan mutu yang tidak memuaskan. Seharusnya dibuat kontrak tertulis antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak yang secara jelas menentukan peran dan tanggung jawab masing-masing pihak. Sistem Mutu dari Pemberi Kontrak seharusnya menyatakan secara jelas prosedur pelulusan tiap *batch* produk untuk diedarkan atau digunakan di dalam uji klinik yang menjadi tanggung jawab penuh Penanggung Jawab Pemastian Mutu.

Catatan: Bab ini meliputi tanggung jawab Industri Farmasi kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan berkenaan dengan pemberian persetujuan izin edar dan Kementerian Perindustrian terkait dengan perizinan Industri Farmasi. Hal ini tidak dimaksudkan untuk mempengaruhi tanggung jawab legal dari Penerima Kontrak dan Pemberi Kontrak terhadap konsumen, sebagaimana diatur oleh peraturan perundang-undangan.

UMUM

- 11.1 Seharusnya dibuat kontrak tertulis yang meliputi semua kegiatan alih daya, produk atau pekerjaan dan semua pengaturan teknis terkait.
- 11.2 Semua pengaturan untuk kegiatan alih daya termasuk usulan perubahan teknis atau perubahan lain seharusnya sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan dan persetujuan izin edar untuk produk terkait.
- 11.3 Jika pemegang izin edar dan izin Industri Farmasi tidak sama, pengaturan yang tepat seharusnya dibuat dengan mempertimbangkan semua prinsip yang dijelaskan dalam bab ini dan mengikuti ketentuan peraturan perundang-undangan.
- 11.4 Pembuatan Obat alih daya dapat dilakukan oleh:
 - a. Industri Farmasi yang memiliki sertifikat CPOB yang berlaku yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan sesuai dengan bentuk sediaan yang dikontrakkan.
 - b. institusi riset yang terakreditasi Cara Berlaboratorium yang Baik/*Good Laboratory Practice* (GLP) serta memiliki sertifikat CPOB.
- 11.5 Pengujian Obat alih daya hanya dapat dilakukan oleh laboratorium Industri Farmasi yang tersertifikasi CPOB atau laboratorium lain yang memperoleh akreditasi sesuai dengan ruang lingkup pengujian yang dikontrakkan dari otoritas yang berwenang.
- 11.6 Dalam hal dilakukan alih daya pengujian Obat:
 - a. metode analisis yang akan dikontrakkan harus tervalidasi dan telah dilaksanakan proses transfer metode analisis;

- b. penerima kontrak harus melakukan validasi bersama pemberi kontrak atau verifikasi; dan
- c. harus memenuhi aspek pengawasan mutu sesuai dengan ketentuan dalam Bab 7 Pengawasan Mutu.

11.7 Pembuatan Obat berdasarkan kontrak dapat dilakukan terhadap seluruh tahapan proses atau sebagian tahapan proses pembuatan. Sebagian tahapan proses pembuatan meliputi tahapan pembuatan produk antara, produk ruahan dan/atau proses pengemasan. Kontrak dapat mencakup juga proses sterilisasi dalam pembuatan produk steril.

PEMBERI KONTRAK

11.8 Sistem Mutu Pemberi Kontrak dalam hal ini antara lain Industri Farmasi dan Institusi Riset seharusnya mencakup pengawasan dan pengkajian terhadap kegiatan alih daya. Pemberi Kontrak bertanggung jawab secara penuh untuk menjamin ada proses yang memastikan pengawasan terhadap kegiatan alih daya. Proses ini seharusnya memasukkan prinsip manajemen risiko mutu termasuk:

11.8.1 Sebelum kegiatan alih daya dilaksanakan, Pemberi Kontrak bertanggung jawab untuk menilai legalitas, kesesuaian dan kompetensi Penerima Kontrak untuk dapat dengan sukses melaksanakan kegiatan alih daya. Pemberi kontrak juga bertanggung jawab untuk memastikan, melalui kontrak, bahwa semua prinsip dan standar CPOB diikuti;

11.8.2 Pemberi Kontrak seharusnya menyediakan semua informasi dan pengetahuan yang diperlukan kepada Penerima Kontrak untuk melaksanakan pekerjaan yang dialihdayakan secara benar sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan dan persetujuan izin edar produk terkait. Pemberi Kontrak seharusnya memastikan bahwa Penerima Kontrak memahami sepenuhnya masalah yang berkaitan dengan produk atau pekerjaan yang dapat membahayakan bangunan dan fasilitas, peralatan, personel, bahan atau produk lain; dan

11.8.3 Bagi institusi riset yang mengalihdayakan pembuatan produk Obat uji klinik seharusnya menyediakan informasi yang lengkap kepada Penerima Kontrak sesuai dengan dokumen laik produksi.

11.8.4 Pemberi Kontrak seharusnya memantau dan mengkaji kinerja Penerima Kontrak dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan dan pelaksanaannya.

11.9 Penanggung Jawab Pemastian Mutu Pemberi Kontrak seharusnya:

11.9.1 bertanggung jawab untuk mengkaji dan menilai semua catatan dan hasil yang terkait dengan kegiatan alih daya; dan

11.9.2 memastikan, baik sendiri maupun berdasarkan konfirmasi dari Penanggung Jawab Pemastian Mutu dari Penerima Kontrak, bahwa semua produk dan bahan yang dikirim oleh Penerima Kontrak telah diproses sesuai dengan CPOB dan persetujuan izin edar kecuali untuk produk Obat uji klinik.

PENERIMA KONTRAK

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

KONTRAK

- 11.15 Kontrak tertulis antara Pemberi dan Penerima Kontrak:
- a. disepakati dan ditandatangani oleh pimpinan/penanggung jawab pabrik dan Penanggung Jawab Pemastian Mutu dari masing-masing pemberi kontrak dan penerima kontrak.
 - b. harus mencantumkan alamat lengkap Pemberi dan Penerima Kontrak.
- 11.16 Kontrak tertulis seharusnya dibuat antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak dengan menetapkan tanggung jawab masing-masing pihak dan jalur komunikasi terkait dengan kegiatan alih daya. Aspek teknis dari kontrak seharusnya dibuat oleh personel yang memiliki kompetensi dan pengetahuan yang sesuai dengan kegiatan alih daya dan CPOB. Semua pengaturan kegiatan alih daya harus sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan dan persetujuan izin edar atau sesuai dengan dokumen laik produksi untuk produk Obat uji klinik produk terkait dan disetujui oleh kedua belah pihak.
- 11.17 Kontrak seharusnya menguraikan secara jelas pihak yang bertanggung jawab melaksanakan setiap tahapan pada kegiatan alih daya, misal transfer teknologi, rantai pasokan, subkontrak (bila ada), mutu (termasuk penyimpangan, pengkajian mutu produk, keluhan dan penarikan produk) dan pembelian bahan, pengujian dan pelulusan bahan, pelaksanaan produksi dan pengawasan mutu, (termasuk pengawasan selama-proses, pengambilan sampel, analisis dan uji stabilitas).

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

BAB 12

KUALIFIKASI DAN VALIDASI

PRINSIP

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

UMUM

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

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

PENGGORGANISASIAN DAN PERENCANAAN KUALIFIKASI DAN VALIDASI

- 12.1 Semua kegiatan kualifikasi dan validasi seharusnya direncanakan dengan mempertimbangkan siklus hidup fasilitas, peralatan, sarana penunjang, proses dan produk.
- 12.2 Kegiatan kualifikasi dan validasi seharusnya hanya dilakukan oleh personel yang telah mendapat pelatihan dan mengikuti prosedur yang telah disetujui.
- 12.3 Personel yang diberi tanggung jawab untuk kualifikasi/validasi seharusnya melapor sebagaimana ditetapkan dalam Sistem Mutu Industri Farmasi walaupun personel terkait mungkin bukan bagian dari manajemen mutu atau pemastian mutu. Namun, seharusnya tersedia fungsi pengawasan terhadap mutu yang memadai di sepanjang siklus hidup validasi.
- 12.4 Elemen kunci program kualifikasi dan validasi seharusnya ditetapkan secara jelas dan didokumentasikan dalam Rencana Induk Validasi (RIV) atau dokumen lain yang setara.

- 12.5 Dokumen RIV atau yang setara seharusnya menetapkan sistem kualifikasi/validasi dan sekurang-kurangnya mencakup informasi berikut:
- a. kebijakan kualifikasi dan validasi;
 - b. struktur organisasi termasuk peran dan tanggung jawab pada kegiatan kualifikasi dan validasi;
 - c. ringkasan fasilitas, peralatan, sistem, dan proses dan status kualifikasi dan validasi;
 - d. pengendalian perubahan dan penanganan penyimpangan pada kualifikasi dan validasi;
 - e. pedoman dalam pengembangan kriteria keberterimaan;
 - f. acuan dokumen yang digunakan; dan
 - g. strategi kualifikasi dan validasi, termasuk rekualifikasi, bila diperlukan.
- 12.6 Untuk proyek berskala besar dan kompleks, perencanaan yang lebih detail dan rencana validasi yang terpisah dapat membantu kejelasan.
- 12.7 Pendekatan manajemen risiko mutu seharusnya digunakan untuk kegiatan kualifikasi dan validasi. Dalam hal peningkatan pengetahuan dan pemahaman setiap perubahan selama proyek berlangsung atau selama produksi komersial berjalan, penilaian risiko seharusnya diulangi, jika diperlukan. Penilaian risiko yang dilakukan untuk mendukung kegiatan kualifikasi dan validasi seharusnya didokumentasikan dengan jelas.
- 12.8 Pemeriksaan yang memadai seharusnya disatukan ke dalam hasil kualifikasi dan validasi untuk memastikan integritas semua data yang diperoleh.

DOKUMENTASI, TERMASUK RIV

- 12.9 Cara dokumentasi yang baik penting untuk mendukung pengelolaan pengetahuan (*knowledge management*) sepanjang siklus hidup produk.
- 12.10 Semua dokumen yang dihasilkan selama kualifikasi dan validasi seharusnya disetujui dan disahkan oleh personel yang diberi wewenang sebagaimana ditetapkan dalam Sistem Mutu Industri Farmasi.
- 12.11 Saling keterkaitan antardokumen dalam proyek validasi yang kompleks seharusnya ditetapkan dengan jelas.
- 12.12 Protokol validasi seharusnya disiapkan dengan menetapkan sistem, atribut dan parameter kritis, serta kriteria keberterimaan.
- 12.13 Jika sesuai, dokumen kualifikasi dapat digabungkan bersama, misal Kualifikasi Instalasi (KI) dan Kualifikasi Operasional (KO).

- 12.14 Bila protokol validasi dan dokumentasi lain disediakan oleh pihak ketiga yang menyediakan jasa validasi, personel yang diberi wewenang di lokasi pabrik terkait seharusnya memastikan kesesuaian dan kepatuhan terhadap prosedur internal sebelum disetujui. Protokol dari pemasok dapat dilengkapi dengan dokumentasi/protokol uji tambahan sebelum digunakan.
- 12.15 Setiap perubahan signifikan terhadap protokol yang disetujui selama pelaksanaan validasi, misal kriteria keberterimaan, parameter operasional, dan lain-lain, seharusnya didokumentasikan sebagai penyimpangan dan dijustifikasi secara ilmiah.
- 12.16 Hasil yang tidak memenuhi kriteria keberterimaan yang telah ditentukan seharusnya dicatat sebagai penyimpangan dan diselidiki secara menyeluruh sesuai prosedur internal. Setiap implikasinya terhadap validasi seharusnya dituangkan dalam laporan.
- 12.17 Pengkajian dan pengambilan kesimpulan validasi seharusnya dilaporkan dan hasil yang diperoleh dibandingkan dengan kriteria keberterimaan. Tiap perubahan terhadap kriteria keberterimaan seharusnya dijustifikasi secara ilmiah dan rekomendasi akhir dibuat sebagai hasil validasi.
- 12.18 Pelulusan formal untuk tahap berikutnya dalam kualifikasi dan validasi proses seharusnya disahkan oleh personel yang bertanggung jawab baik sebagai bagian dari persetujuan laporan validasi maupun sebagai dokumen ringkasan terpisah. Persetujuan bersyarat untuk melanjutkan ke tahap kualifikasi berikutnya dapat diberikan jika kriteria keberterimaan tertentu atau penyimpangan belum sepenuhnya ditangani namun tersedia penilaian yang terdokumentasi bahwa tidak ada dampak signifikan pada kegiatan selanjutnya.

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

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

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)

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

Kualifikasi Desain (KD)

- 12.21 Unsur berikut dalam kualifikasi peralatan, fasilitas, sarana penunjang, atau sistem adalah KD di mana kepatuhan desain pada CPOB seharusnya dibuktikan dan didokumentasikan. Verifikasi terhadap

persyaratan spesifikasi kebutuhan pengguna seharusnya dilakukan selama kualifikasi desain.

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

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

Kualifikasi Instalasi (KI)

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

Kualifikasi Operasional (KO)

- 12.28 KO umumnya dilakukan setelah KI, namun, bergantung pada kompleksitas peralatan, bisa saja dilakukan sebagai kombinasi Kualifikasi Instalasi/Operasional (KIO).
- 12.29 KO seharusnya mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut:
 - a. pengujian yang dikembangkan berdasar pemahaman proses, sistem, dan peralatan untuk memastikan sistem beroperasi sesuai desain; dan

- b. pengujian untuk mengonfirmasi batas operasi atas dan batas operasi bawah, dan/atau kondisi "terburuk".

12.30 Penyelesaian KO yang berhasil seharusnya digunakan untuk memfinalisasi prosedur operasional dan prosedur pembersihan, pelatihan operator, dan persyaratan perawatan preventif.

Kualifikasi Kinerja (KK)

12.31 KK umumnya dilakukan setelah KI dan KO berhasil. Namun, mungkin dalam beberapa kasus, pelaksanaannya bersamaan dengan KO atau Validasi Proses.

12.32 KK seharusnya mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut:

- a. pengujian dengan menggunakan bahan yang dipakai di produksi, bahan pengganti yang memenuhi spesifikasi, atau produk simulasi yang terbukti mempunyai sifat yang setara pada kondisi operasional normal dengan ukuran *batch* kondisi terburuk. Seharusnya dilakukan justifikasi terhadap frekuensi pengambilan sampel yang digunakan untuk mengonfirmasi pengendalian proses; dan
- b. pengujian seharusnya mencakup rentang operasional proses yang diinginkan, kecuali jika tersedia bukti terdokumentasi dari tahap pengembangan yang telah mengonfirmasikan rentang operasional.

KUALIFIKASI ULANG

12.33 Seharusnya dilakukan evaluasi terhadap peralatan, fasilitas, sarana penunjang, dan sistem secara berkala untuk memastikan bahwa status kualifikasi tetap terkendali.

12.34 Bila diperlukan kualifikasi ulang dan dilakukan pada periode waktu tertentu, periode seharusnya dijustifikasi dan kriteria untuk evaluasi ditetapkan. Selanjutnya, kemungkinan perubahan kecil dari waktu ke waktu seharusnya dinilai.

VALIDASI PROSES

Umum

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

12.36 Validasi proses dapat diterapkan bersamaan dengan standar tentang validasi proses yang relevan.

- 12.36.1 Standar tentang validasi proses dimaksudkan untuk memberikan panduan mengenai informasi dan data yang

diperlukan dalam pengajuan izin ke regulator. Namun, persyaratan CPOB untuk validasi proses berlanjut sepanjang siklus hidup produk.

- 12.36.2 Pendekatan ini seharusnya diterapkan untuk menautkan pengembangan produk dan proses. Hal ini akan memastikan proses pembuatan skala komersial tervalidasi dan dijaga agar proses produksi skala komersial rutin selalu dalam keadaan terkendali.
- 12.37 Proses pembuatan dapat dikembangkan dengan menggunakan pendekatan tradisional atau pendekatan verifikasi kontinu. Namun, terlepas dari pendekatan apa pun yang digunakan, harus dibuktikan ketangguhan proses dan memastikan mutu produk yang konsisten sebelum produk diluluskan ke pasar. Bila memungkinkan, program validasi prospektif seharusnya diterapkan pada proses pembuatan yang menggunakan pendekatan tradisional sebelum mendapatkan izin edar. Validasi retrospektif merupakan pendekatan yang tidak lagi dapat diterima.
- 12.38 Validasi proses produk baru seharusnya mencakup semua kekuatan produk yang akan dipasarkan dan lokasi pembuatan. Bracketing dapat dijustifikasi untuk produk baru berdasarkan pengetahuan proses yang ekstensif dari tahap pengembangan bersamaan dengan program verifikasi *on-going* yang sesuai.
- 12.39 Untuk validasi proses produk yang ditransfer dari satu lokasi ke lokasi lain atau pindah fasilitas dalam lokasi yang sama, pendekatan *bracketing* dapat mengurangi jumlah *batch* validasi. Namun, pengetahuan produk yang sudah diproduksi, termasuk isi dari validasi sebelumnya seharusnya tersedia. Kekuatan, ukuran *batch* dan ukuran kemasan/jenis wadah yang berbeda juga dapat menggunakan pendekatan *bracketing* jika telah dijustifikasi.
- 12.40 Proses pembuatan dan pengendalian produk yang ditransfer ke lokasi lain harus sesuai dengan izin edar dan memenuhi standar izin edar terkini untuk jenis produk tersebut. Variasi terhadap izin edar seharusnya diserahkan sesuai ketentuan yang berlaku.
- 12.41 Validasi proses seharusnya menetapkan bahwa semua atribut mutu dan parameter proses yang dianggap penting untuk memastikan keadaan terkendali dan mutu produk yang memenuhi persyaratan dapat dipenuhi secara konsisten oleh proses tersebut. Dasar penetapan parameter proses dan atribut mutu yang kritis atau tidak kritis seharusnya didokumentasikan dengan jelas, dengan mempertimbangkan hasil penilaian risiko.
- 12.42 Pada umumnya *batch* yang diproduksi untuk validasi proses seharusnya berukuran sama dengan *batch* yang dimaksudkan untuk skala komersial dan penggunaan ukuran *batch* lain seharusnya dijustifikasi.
- 12.43 Peralatan, fasilitas, sarana penunjang, dan sistem yang digunakan untuk validasi proses seharusnya sudah dikualifikasi. Metode pengujian seharusnya divalidasi sesuai tujuan penggunaannya.

- 12.44 Pendekatan apa pun yang digunakan untuk semua produk, pemahaman proses dari studi pengembangan atau sumber lain seharusnya dapat diakses oleh bagian pembuatan, kecuali jika ada justifikasi lain dan menjadi pedoman untuk aktivitas validasi.
- 12.45 Pada pelaksanaan *batch* validasi, personel dari bagian produksi, pengembangan, atau penanggung jawab transfer dari kedua pihak perlu dilibatkan. Semua *batch* seharusnya dibuat oleh personel yang mendapat pelatihan sesuai persyaratan CPOB menggunakan dokumen yang telah disetujui. Diharapkan personel produksi terlibat dalam pembuatan *batch* validasi untuk memudahkan pemahaman produk.
- 12.46 Pemasok bahan awal dan pengemas kritis seharusnya dikualifikasi sebelum *batch* validasi mulai diproduksi. Jika tidak, seharusnya dibuat justifikasi berbasis prinsip manajemen risiko mutu yang didokumentasikan.
- 12.47 Ketersediaan pengetahuan proses, yang mendasari justifikasi *design space* dan pengembangan model matematis (jika digunakan), sangat penting untuk memastikan strategi pengendalian proses.
- 12.48 Jika *batch* validasi akan dipasarkan, seharusnya ditetapkan lebih dulu prosedur pelulusan *batch* validasi. Kondisi produksi seharusnya sepenuhnya memenuhi persyaratan CPOB, kriteria keberterimaan validasi, dan kriteria verifikasi proses kontinu (jika digunakan), serta sesuai dengan dokumen izin edar atau dokumen uji klinik yang disetujui.
- 12.49 Validasi proses Obat untuk uji klinik mengacu pada Aneks 6 Pembuatan Obat Uji Klinik.

Validasi Konkuren

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

Validasi Proses Tradisional

- 12.52 Dalam pendekatan tradisional, sejumlah *batch* produk diproduksi dalam kondisi rutin untuk memastikan reproduksibilitas.
- 12.53 Jumlah *batch* yang diproduksi dan jumlah sampel yang diambil seharusnya didasarkan pada prinsip manajemen risiko mutu, memungkinkan dibuat rentang variasi normal dan tren serta

menghasilkan cukup data untuk dievaluasi. Setiap Industri Farmasi harus menentukan dan memberi justifikasi jumlah *batch* yang diperlukan untuk memberikan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.

- 12.54 Tanpa mengurangi persyaratan pada angka 12.53, pada umumnya minimal produksi 3 (tiga) *batch* berturut-turut dalam kondisi rutin dapat merupakan validasi proses. Alternatif jumlah *batch* dapat dipertimbangkan dari justifikasi apakah ada metode pembuatan standar yang telah digunakan dan apakah produk atau proses yang mirip telah digunakan sebelumnya di pabrik tersebut. Data pelaksanaan validasi awal dengan tiga *batch* mungkin dapat ditambahkan pada data yang diperoleh dari *batch* berikutnya sebagai bagian dari pelaksanaan verifikasi *on-going*.
- 12.55 Protokol validasi proses seharusnya disiapkan dengan menjelaskan parameter proses kritis/ *critical process parameter (CPP)*, atribut mutu kritis/ *critical quality attribute (CQA)* dan kriteria keberterimaan terkait yang seharusnya berdasarkan pada data pengembangan atau pemahaman proses yang terdokumentasi.
- 12.56 Protokol validasi proses seharusnya mencakup, namun tidak terbatas pada hal-hal berikut:
- a. penjelasan singkat tentang proses dan mengacu Prosedur Pengolahan Induk masing-masing;
 - b. fungsi dan tanggung jawab;
 - c. ringkasan CQA untuk diinvestigasi;
 - d. ringkasan CPP dan batasan yang terkait;
 - e. ringkasan atribut dan parameter lain (tidak kritikal) yang akan diinvestigasi atau dipantau selama kegiatan validasi, dan alasan penyertaannya;
 - f. daftar peralatan/fasilitas yang akan digunakan (termasuk alat ukur/alat pantau/alat perekam) termasuk status kalibrasi;
 - g. daftar metode analisis dan validasi metode, yang sesuai;
 - h. usulan parameter pengawasan selama-proses dengan kriteria keberterimaan dan alasan pemilihan masing-masing pengawasan selama-proses;
 - i. pengujian tambahan yang akan dilakukan, dengan kriteria keberterimaan;
 - j. pola pengambilan sampel dan alasannya;
 - k. metode mencatat dan mengevaluasi hasil; dan
 - l. proses pelulusan *batch* dan sertifikasi *batch* (bila diperlukan).

Verifikasi Proses Kontinu

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

Pendekatan Hibrida

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

Verifikasi Proses *On-going* selama Siklus Hidup Produk

- 12.62 Angka 12.62 - 12.66 berlaku untuk ketiga pendekatan validasi proses di atas, yaitu tradisional, kontinu, dan hibrida.
- 12.63 Industri Farmasi seharusnya memantau mutu produk untuk memastikan bahwa keadaan terkendali dipertahankan sepanjang siklus hidup produk dengan evaluasi tren proses yang relevan.
- 12.64 Luas dan frekuensi verifikasi proses *on-going* seharusnya dikaji secara berkala. Persyaratan dapat dimodifikasi pada tahapan mana pun di sepanjang siklus hidup produk, dengan mempertimbangkan tingkat pemahaman proses dan kinerja proses saat ini.
- 12.65 Verifikasi proses *on-going* seharusnya dilakukan berdasarkan protokol yang disetujui atau dokumen lain yang setara. Laporan seharusnya disiapkan untuk mendokumentasikan hasil yang diperoleh. Seharusnya digunakan perangkat statistik yang sesuai untuk mendukung kesimpulan yang berkaitan dengan variabilitas dan kapabilitas proses serta untuk memastikan keadaan terkendali.

- 12.66 Verifikasi proses *on-going* seharusnya digunakan sepanjang siklus hidup produk untuk mendukung status validasi produk sebagaimana didokumentasikan dalam Pengkajian Mutu Produk. Perubahan bertahap dari waktu ke waktu seharusnya juga dipertimbangkan dan kebutuhan untuk tindakan tambahan apa pun seharusnya dinilai, misal pengambilan sampel yang diperbanyak.

VERIFIKASI TRANSPORTASI

- 12.67 Obat jadi, Obat untuk uji klinik, produk ruahan, dan sampel seharusnya diangkut dari lokasi pabrik sesuai kondisi yang ditentukan dalam izin edar, label yang disetujui, spesifikasi produk, atau yang dapat dijustifikasi oleh Industri Farmasi.
- 12.68 Disadari bahwa verifikasi transportasi dapat menjadi tantangan dari berbagai faktor terkait. Meskipun demikian, jalur transportasi seharusnya ditetapkan dengan jelas. Variasi musim dan variasi lain seharusnya juga dipertimbangkan saat verifikasi transportasi.
- 12.69 Penilaian risiko seharusnya dilakukan untuk mempertimbangkan dampak variabel dalam proses transportasi selain kondisi yang terus dikendalikan atau dipantau, misal penundaan transportasi, kegagalan perangkat pemantau, penambahan nitrogen cair (yang hilang), kerentanan produk dan faktor lain yang relevan.
- 12.70 Karena kondisi variabel yang diperkirakan selama transportasi, seharusnya dilakukan pemantauan dan pencatatan terus-menerus kondisi lingkungan kritis yang terpapar terhadap produk, kecuali dijustifikasi lain.

VALIDASI PENGEMASAN

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

KUALIFIKASI SARANA PENUNJANG

- 12.73 Mutu uap air, air, udara, gas, dan lain-lain seharusnya dikonfirmasi setelah proses instalasi dengan menggunakan langkah-langkah kualifikasi yang dijelaskan pada angka 12.19 – 12.32 di atas.
- 12.74 Periode dan luas kualifikasi seharusnya mencerminkan variasi musim, jika ada, dan tujuan penggunaan sarana penunjang.
- 12.75 Penilaian risiko seharusnya dilakukan jika ada kemungkinan kontak langsung dengan produk, misal sistem tata udara, atau kontak tidak langsung misal melalui alat penukar panas, untuk mitigasi risiko kegagalan.

VALIDASI METODE ANALISIS

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

VALIDASI PEMBERSIHAN

- 12.79 Validasi pembersihan seharusnya dilakukan untuk mengonfirmasi efektivitas prosedur pembersihan peralatan yang kontak dengan produk. Bahan simulasi dapat digunakan dengan justifikasi ilmiah yang sesuai. Bila peralatan sejenis dikelompokkan bersama, dibutuhkan justifikasi untuk menentukan peralatan yang akan divalidasi.
- 12.80 Pemeriksaan kebersihan secara visual merupakan bagian penting dari kriteria keberterimaan dalam validasi pembersihan. Umumnya penggunaan kriteria ini secara berdiri sendiri tidak dapat diterima. Pembersihan yang diulang dan uji ulang sampai diperoleh hasil residu yang memenuhi syarat tidak dianggap sebagai pendekatan yang dapat diterima.
- 12.81 Disadari bahwa penyelesaian program validasi pembersihan memerlukan waktu; dan pelaksanaan validasi melalui verifikasi pembersihan setelah setiap *batch* produksi mungkin diperlukan untuk beberapa produk, misal Obat untuk uji klinik. Seharusnya tersedia cukup data hasil verifikasi untuk mendukung kesimpulan bahwa peralatan tersebut bersih dan dapat digunakan lebih lanjut.
- 12.82 Validasi seharusnya mempertimbangkan tingkat otomatisasi pada proses pembersihan. Jika proses otomatis digunakan, rentang operasi normal yang ditetapkan dari sarana penunjang dan peralatan seharusnya divalidasi.
- 12.83 Untuk semua proses pembersihan, penilaian seharusnya dilakukan untuk menentukan faktor-faktor variabel yang mempengaruhi efektivitas dan kinerja pembersihan, misal operator, tingkat kerincian prosedur pembersihan seperti waktu pembilasan dll. Jika faktor variabel telah diidentifikasi, situasi terburuk seharusnya digunakan sebagai dasar untuk studi validasi pembersihan.
- 12.84 Batasan residu produk sebelumnya seharusnya didasarkan pada evaluasi toksikologi. Justifikasi untuk batasan yang dipilih seharusnya didokumentasikan dalam penilaian risiko yang mencakup semua referensi pendukung. Seharusnya ditetapkan batas keberterimaan untuk sisa bahan pembersih yang digunakan. Kriteria keberterimaan

seharusnya memertimbangkan potensi efek kumulatif dari beberapa peralatan dalam rangkaian peralatan proses (*equipment train*).

- 12.85 Makromolekul dan peptida terapeutik diketahui terdegradasi dan terdenaturasi bila terpapar pada pH ekstrem dan/atau panas, dan dapat menjadi tidak aktif secara farmakologis. Oleh karena itu, evaluasi toksikologi tidak dapat diterapkan dalam keadaan ini.
- 12.86 Jika tidak mampu untuk menguji residu produk tertentu, parameter lain yang mewakili dapat dipilih, misal total karbon organik (TOC) dan konduktivitas.
- 12.87 Risiko yang ditimbulkan oleh kontaminasi mikrob dan endotoksin seharusnya dipertimbangkan selama penyusunan protokol validasi pembersihan.
- 12.88 Pengaruh waktu antara pembuatan dan pembersihan dan waktu antara pembersihan dan penggunaan seharusnya diperhitungkan untuk menentukan “waktu tunggu kotor” (*dirty hold time*) dan “waktu tunggu bersih” (*clean hold time*) untuk proses pembersihan.
- 12.89 Jika pembuatan secara kampanye dilakukan, dampak pembersihan ringan ini pada akhir kampanye seharusnya dipertimbangkan dan durasi maksimum kampanye (dalam waktu dan/atau jumlah *batch*) seharusnya menjadi dasar untuk pelaksanaan validasi pembersihan.
- 12.90 Bilamana dipakai pendekatan kondisi terburuk dengan menggunakan produk sebagai model validasi pembersihan, seharusnya dibuat alasan ilmiah bagi pemilihan produk untuk kondisi terburuk tersebut dan dilakukan penilaian dampak penambahan produk baru pada sistem peralatan tersebut. Kriteria untuk menentukan kondisi terburuk dapat meliputi kelarutan, kemudahan pembersihan, toksisitas, dan potensi.
- 12.91 Protokol validasi pembersihan seharusnya menentukan posisi tempat pengambilan sampel, alasan pemilihan posisi dan menentukan kriteria keberterimaan.
- 12.92 Pengambilan sampel seharusnya dilakukan dengan cara usap dan/atau bilas atau dengan cara lain tergantung pada peralatan produksi. Bahan dan metode pengambilan sampel tidak boleh mempengaruhi hasil. Perolehan kembali sampel yang diambil seharusnya dibuktikan dapat dicapai dari semua material yang kontak produk dengan semua metode pengambilan sampel yang digunakan.
- 12.93 Untuk membuktikan bahwa metode pembersihan telah tervalidasi, prosedur pembersihan seharusnya diulang beberapa kali berdasarkan penilaian risiko dan memenuhi kriteria keberterimaan.
- 12.94 Bila proses pembersihan tidak efektif atau tidak sesuai untuk beberapa peralatan, seharusnya digunakan peralatan yang dikhususkan atau tindakan lain yang sesuai untuk tiap produk seperti disebutkan pada Bab 3 Bangunan dan Fasilitas, Bab 4 Peralatan dan Bab 5 Produksi.
- 12.95 Bila pembersihan peralatan dilakukan secara manual, sangat penting efektivitasnya dikonfirmasi pada periode yang telah dijustifikasi.

PENGENDALIAN PERUBAHAN

- 12.96 Pengendalian perubahan merupakan bagian penting dari pengelolaan pengetahuan dan seharusnya ditangani dalam Sistem Mutu Industri Farmasi.
- 12.97 Seharusnya tersedia prosedur tertulis yang merinci langkah yang diambil bila ada usul perubahan terhadap bahan awal, komponen produk, peralatan, proses, bangunan-fasilitas, ragam produk, proses produksi atau metode pengujian, ukuran *batch*, *design space*, atau perubahan apa pun pada siklus hidup produk yang mungkin berpengaruh pada mutu atau reproduktibilitas.
- 12.98 Bila *design space* digunakan, dampak perubahan pada *design space* seharusnya dipertimbangkan terhadap *design space* yang terdaftar dalam izin edar dan keperluan tindak lanjut sesuai peraturan yang berlaku.
- 12.99 Manajemen risiko mutu seharusnya digunakan untuk mengevaluasi perubahan yang direncanakan, untuk menentukan dampak potensial terhadap mutu produk, Sistem Mutu Industri Farmasi, dokumentasi, validasi, status pemenuhan persyaratan yang berlaku, kalibrasi, perawatan dan pada sistem lain untuk menghindari akibat yang tidak diinginkan dan untuk merencanakan proses validasi, verifikasi, atau upaya rekualifikasi yang diperlukan.
- 12.100 Perubahan seharusnya diotorisasi dan disetujui oleh personel yang bertanggung jawab atau personel fungsional terkait sesuai dengan yang tercantum pada Sistem Mutu Industri Farmasi.
- 12.101 Data pendukung, misal salinan dokumen, seharusnya dikaji untuk memastikan bahwa dampak perubahan telah dipertimbangkan sebelum disetujui.
- 12.102 Setelah implementasi, dan bila sesuai, seharusnya dilakukan evaluasi efektivitasnya untuk memastikan bahwa perubahan tersebut telah berhasil.

ANEKS 1

PEMBUATAN PRODUK STERIL

PRINSIP

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

UMUM

1. Pembuatan produk steril seharusnya dilakukan di area bersih, memasuki area ini seharusnya melalui ruang penyangga udara untuk personel dan/atau peralatan dan bahan. Area bersih seharusnya dijaga tingkat kebersihannya sesuai standar kebersihan yang ditetapkan dan dipasok dengan udara yang telah melewati filter dengan efisiensi yang sesuai.
2. Berbagai kegiatan persiapan komponen, pembuatan produk dan pengisian seharusnya 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 aseptik 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 mikrob pada produk dan/atau bahan yang ditangani.
4. Kondisi “operasional” dan “nonoperasional” seharusnya ditetapkan untuk tiap ruang bersih. Keadaan “nonoperasional” adalah kondisi dimana fasilitas telah terpasang dan beroperasi, lengkap dengan peralatan produksi tetapi tidak ada personel. Kondisi “operasional” adalah kondisi dimana fasilitas dalam keadaan berjalan sesuai modus pengoperasian yang ditetapkan dengan sejumlah tertentu personel yang sedang bekerja.

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

Pada pembuatan produk steril dibedakan 4 (empat) kelas kebersihan:
Kelas A: Zona untuk kegiatan yang berisiko tinggi, misal zona pengisian, wadah tutup karet, ampul dan vial terbuka, penyambungan secara aseptik. Umumnya kondisi ini dicapai dengan memasang unit aliran udara laminar (*laminar air flow*) di tempat kerja. Sistem udara laminar

seharusnya 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 seharusnya 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 aseptik, kelas ini adalah lingkungan latar belakang untuk zona kelas A.

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

KLASIFIKASI RUANG BERSIH DAN SARANA UDARA BERSIH

5. Ruang bersih dan sarana udara bersih diklasifikasikan sesuai dengan EN ISO 14644-1. Klasifikasi seharusnya 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		Operasioanal	
	Jumlah maksimum partikel/m ³ yang diperbolehkan			
	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	29
C	352.000	2.900	3.520.000	2.900
D	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan

6. Untuk tujuan klasifikasi zona kelas A, perlu diambil sampel udara minimum 1 m³ per lokasi pengambilan sampel. Untuk kelas A klasifikasi partikulat udara adalah ISO 4.8 ditentukan oleh batas jumlah partikel dengan ukuran ≥ 5,0 µm. Untuk kelas B (nonoperasional) klasifikasi partikulat udara adalah ISO 5 untuk kedua ukuran partikel. Untuk kelas C, klasifikasi partikulat udara adalah ISO 7 untuk nonoperasional dan ISO 8 untuk operasional. Untuk kelas D (nonoperasional), klasifikasi partikulat udara adalah ISO 8. Untuk tujuan klasifikasi, metodologi EN/ISO 14644-1 menjelaskan jumlah lokasi minimal untuk pengambilan sampel udara dan volume sampel berdasarkan batas ukuran partikel terbesar bagi kelas kebersihan terkait serta metode untuk mengevaluasi data yang terkumpul.
7. Untuk tujuan klasifikasi seharusnya 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* seharusnya digunakan *sample heads* isokinetis.
8. Klasifikasi saat operasional dapat dilakukan selama kegiatan rutin, proses simulasi atau selama pelaksanaan *media fill* karena diperlukan simulasi pada kasus terburuk untuk tujuan klasifikasi ini. EN ISO 14644-2 memberikan informasi tentang cara melakukan pengujian

untuk membuktikan pencapaian secara berkesinambungan klasifikasi kebersihan yang ditetapkan.

PEMANTAUAN RUANG BERSIH DAN SARANA UDARA BERSIH

9. Ruang bersih dan sarana udara bersih seharusnya dipantau secara rutin pada saat kegiatan berlangsung dan penentuan lokasi pengambilan sampel seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya dilakukan sebelum terpapar ke risiko kontaminasi tersebut di atas. Pemantauan selama kegiatan proses yang disimulasikan seharusnya juga dilakukan. Frekuensi pengambilan sampel dan ukuran sampel dalam pemantauan zona kelas A seharusnya ditetapkan sedemikian rupa sehingga mudah diintervensi. Kejadian yang bersifat sementara dan kegagalan sistem apa pun dapat terdeteksi dan memicu alarm bila batas waspada terlampaui. Jumlah rendah dari partikel yang berukuran $\geq 5,0 \mu\text{m}$ di lokasi di titik pengisian pada saat proses pengisian berlangsung tidak selalu dapat tercapai. Hal ini dapat diterima karena ada sebaran partikel atau tetesan produk itu sendiri.
11. Sistem yang sama dianjurkan untuk kelas B, walaupun frekuensi pengambilan sampel dapat dikurangi. Kepentingan akan sistem pemantauan partikel seharusnya ditetapkan berdasarkan efektivitas pemisahan kelas A dan kelas B yang berdampingan. Pemantauan kelas B seharusnya 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 seharusnya disesuaikan dengan ukuran partikel. Bila dipakai cara pengambilan sampel jarak jauh, panjang pipa dan radius dari tiap tekukan dalam pipa seharusnya diperhitungkan terhadap risiko kehilangan partikel di sepanjang pipa. Pemilihan sistem pemantauan seharusnya 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 $\geq 5,0 \mu\text{m}$ menjadi penting karena merupakan sarana untuk deteksi dini kegagalan.

Partikel ukuran $\geq 5,0 \mu\text{m}$ kadang-kadang dapat terdeteksi yang merupakan pembacaan semu, hal ini disebabkan oleh lonjakan listrik, *stray light*, kejadian tidak terduga dan lain-lain. Namun, pembacaan partikel dalam jumlah rendah yang terjadi secara berurutan ataupun terus-menerus merupakan indikasi kemungkinan terjadi 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 “nonoperasional”, setelah kegiatan selesai dan tanpa personel, seharusnya dicapai segera setelah waktu pembersihan yang berkisar antara 15 - 20 menit (angka acuan).
16. Pemantauan area kelas C dan D pada saat kegiatan rutin seharusnya dilakukan sesuai dengan prinsip manajemen risiko mutu. Persyaratan batas waspada ataupun batas bertindak tergantung pada jenis proses yang dilakukan, tetapi “waktu pemulihan” yang direkomendasikan seharusnya tercapai.
17. Parameter lain misal suhu dan kelembaban udara akan tergantung pada jenis produk dan proses yang dilakukan. Parameter ini seharusnya tidak memengaruhi kelas kebersihan yang dipersyaratkan.
18. Contoh kegiatan yang dapat dilakukan di berbagai kelas (lihat angka 29 - 36):

Kelas	Contoh kegiatan untuk produk dengan sterilisasi akhir (lihat angka 29 - 31)
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 aseptik (lihat Angka 32 - 36)
A	Pembuatan dan pengisian secara aseptik
C	Pembuatan larutan yang akan disaring
D	Penanganan komponen setelah pencucian

19. Dimana berlangsung kegiatan aseptik, seharusnya 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 seharusnya tidak mempengaruhi perlindungan zona. Hasil pemantauan seharusnya menjadi bahan pertimbangan ketika melakukan pengkajian catatan *batch* dalam rangka

pelulusan produk jadi. Permukaan tempat kerja dan personel seharusnya 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 mikrob yang disarankan untuk pemantauan area bersih selama kegiatan berlangsung

Kelas	Batas yang disarankan untuk cemaran mikrob (*)			
	Sampel udara <i>cfu/m³</i>	Cawan papir (dia. 90 mm) <i>cfu/4 jam (**)</i>	Cawan kontak (dia. 55 mm) <i>cfu/plate</i>	Sarung tangan 5 jari <i>cfu/sarung</i> tangan
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 seharusnya ditetapkan sebagai hasil pemantauan jumlah partikulat dan mikrob. Bila batas tersebut dilampaui, maka prosedur tetap seharusnya menguraikan tindakan perbaikan.

TEKNOLOGI ISOLATOR

21. Penggunaan teknologi isolator dimaksudkan untuk memperkecil intervensi manusia pada area proses yang mungkin dapat mengakibatkan penurunan risiko pencemaran mikrob, dari lingkungan, secara signifikan terhadap produk yang dibuat secara aseptik. Ada berbagai desain isolator dan alat transfer. Isolator dan lingkungan sekitarnya seharusnya 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 seharusnya dikendalikan dan untuk proses aseptik setidaknya kelas D.
24. Isolator seharusnya digunakan hanya setelah dilakukan validasi yang sesuai. Validasi seharusnya 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 seharusnya 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, dimana, 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 aseptik 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 seharusnya dipasang dalam lingkungan minimal kelas D.
Lingkungan kerja seharusnya memenuhi persyaratan jumlah partikel dan mikroba pada kondisi “nonoperasional” dan persyaratan jumlah mikroba hanya pada saat beroperasi.
28. Disebabkan teknologi khusus ini, perhatian khusus seharusnya diberikan minimal pada hal berikut:
 - a. desain dan kualifikasi peralatan;
 - b. validasi dan reproduktibilitas dari pembersihan-di-tempat dan sterilisasi-di-tempat;
 - c. tingkat kebersihan lingkungan latar belakang dimana peralatan tersebut ditempatkan;
 - d. pelatihan dan pakaian kerja operator; serta
 - e. intervensi terhadap zona kritis mesin termasuk proses perakitan aseptik sebelum memulai proses pengisian.

PRODUK YANG DISTERILISASI AKHIR

29. Penyiapan komponen dan sebagian besar produk, yang memungkinkan untuk disaring dan disterilisasi, seharusnya 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 seharusnya dilakukan di lingkungan kelas C.
30. Pengisian produk yang akan disterilisasi akhir seharusnya 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 seharusnya dilakukan di zona kelas A dengan latar belakang minimal kelas C. Pembuatan dan pengisian salep, krim, suspensi dan emulsi umumnya seharusnya dilakukan di lingkungan kelas C sebelum disterilisasi akhir.

PEMBUATAN SECARA ASEPTIK

32. Komponen, setelah dicuci, seharusnya ditangani di lingkungan minimal kelas D. Penanganan bahan awal dan komponen steril, kecuali pada proses selanjutnya untuk disterilisasi atau disaring dengan

menggunakan filter mikrob, seharusnya dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B.

33. Proses pembuatan larutan yang akan disterilisasi secara filtrasi seharusnya dilakukan di lingkungan kelas C; bila tidak dilakukan filtrasi, penyiapan bahan dan produk seharusnya dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B.
34. Penanganan dan pengisian produk yang dibuat secara aseptik seharusnya dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B.
35. Transfer wadah setengah-tertutup, yang akan digunakan dalam proses beku-kering (*freeze drying*) seharusnya, 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 seharusnya dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B, apabila produk terpapar dan tidak akan disaring.

PERSONALIA

37. Hanya personel dalam jumlah terbatas yang diperlukan boleh berada di area bersih, hal ini penting khususnya pada proses aseptik. Inspeksi dan pengawasan seharusnya dilaksanakan sedapat mungkin dari luar area bersih.
38. Personel yang bekerja di area bersih dan steril seharusnya 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 personel (termasuk bagian pembersihan dan perawatan) yang akan bekerja di area tersebut seharusnya mendapat pelatihan teratur dalam bidang yang berkaitan dengan pembuatan produk steril yang benar, termasuk mengenai hygiene dan pengetahuan dasar mikrobiologi. Bila personel dari luar yang tidak pernah menerima pelatihan seperti di atas (misal kontraktor bangunan atau perawatan), yang harus masuk ke dalam area bersih, perhatian khusus seharusnya diberikan dengan instruksi dan pengawasan.
40. Staf yang bekerja dengan bahan yang berasal dari jaringan hewan atau biakan mikrob selain dari yang digunakan dalam proses pembuatan yang berlaku (*the current manufacturing process*) seharusnya tidak memasuki area produk steril kecuali mematuhi prosedur masuk yang ketat dan rinci.
41. Standar hygiene perorangan dan kebersihan yang tinggi adalah esensial. Personel yang terlibat dalam pembuatan produk steril seharusnya 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 personel yang dapat menimbulkan

bahaya pencemaran mikrobiologis seharusnya diputuskan oleh personel kompeten yang ditunjuk.

42. Pakaian rumah dan pakaian kerja reguler seharusnya tidak dibawa masuk ke dalam kamar ganti pakaian yang berhubungan dengan ruang berkelas B dan C. Untuk tiap personel yang bekerja di Kelas A/B, pakaian kerja steril (disterilkan atau disanitasi dengan memadai) seharusnya disediakan untuk tiap sesi kerja. Sarung tangan seharusnya secara rutin didisinfeksi selama bekerja. Masker dan sarung tangan seharusnya diganti paling sedikit pada tiap sesi kerja.
43. Penggantian dan pencucian seharusnya mengikuti prosedur tertulis yang didesain untuk meminimalkan kontaminasi pada pakaian area bersih atau membawa masuk kontaminan ke area bersih.
44. Arloji, kosmetika dan perhiasan seharusnya tidak dipakai di area bersih.
45. Personel yang memasuki area bersih atau area steril seharusnya mengganti dan mengenakan pakaian khusus yang juga mencakup penutup kepala dan kaki. Pakaian ini tidak boleh melepaskan serat atau bahan partikulat dan seharusnya mampu menahan partikel yang dilepaskan oleh tubuh. Pakaian ini seharusnya 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 seharusnya disesuaikan dengan proses dan kelas kebersihan area kerja. Pakaian tersebut seharusnya 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 seharusnya ditutup. Pakaian pelindung reguler, sepatu yang sesuai atau penutup sepatu seharusnya dikenakan. Perlu diambil tindakan pencegahan yang sesuai untuk menghindari kontaminasi yang berasal dari bagian luar area bersih.

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

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

47. Pakaian untuk area bersih seharusnya dicuci dan ditangani sedemikian rupa sehingga tidak menyebabkan kontaminan tambahan yang

kemudian akan terlepas. Cara penanganan ini seharusnya mengikuti prosedur tertulis. Sebaiknya tersedia fasilitas khusus untuk pencucian pakaian area bersih. Penanganan yang tidak tepat terhadap pakaian area bersih akan merusak serat dan dapat meningkatkan risiko pelepasan partikel.

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

BANGUNAN DAN FASILITAS

49. Semua bangunan dan fasilitas seharusnya, sedapat mungkin, didesain untuk mencegah personel, yang melakukan pengawasan atau pengendalian, masuk bila tidak diperlukan. Area kelas A dan B seharusnya didesain sehingga semua kegiatan dapat diamati dari luar.
50. Di area bersih, semua permukaan yang terpapar seharusnya 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 seharusnya tidak ada bagian yang sukar dibersihkan dan lis yang menonjol, rak, lemari serta peralatan seharusnya dalam jumlah terbatas. Pintu seharusnya didesain untuk menghindari bagian yang tersembunyi dan sukar dibersihkan, pintu sorong seharusnya dihindarkan karena alasan tersebut.
52. *False ceilings* seharusnya disegel untuk mencegah pencemaran dari ruang di atasnya.
53. Pipa dan saluran serta sarana pendukung lain seharusnya dipasang dengan tepat sehingga tidak menimbulkan tempat tersembunyi yang sukar dibersihkan.
54. Bak cuci dan drainase seharusnya dilarang di area kelas A/B. Di area lain, penyekat udara seharusnya dipasang di antara mesin atau bak cuci dan drainase. Saluran pembuangan untuk daerah yang lebih rendah tingkat kebersihannya, jika dipasang, seharusnya dilengkapi dengan jebakan yang efektif atau penutup air untuk mencegah aliran balik. Semua saluran air seharusnya terbuka dan mudah dibersihkan serta dihubungkan dengan drainase luar dengan tepat untuk mencegah cemaran mikrobiologis masuk.
55. Ruang ganti pakaian seharusnya hanya digunakan untuk personel dan tidak digunakan untuk lalu lintas bahan, wadah dan peralatan.
56. Ruang ganti pakaian seharusnya 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 seharusnya dibilas secara efektif dengan udara yang telah tersaring. Tahap terakhir dari ruang ganti seharusnya, 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 seharusnya fasilitas

pencucian tangan disediakan hanya pada tahap awal ruang ganti pakaian.

57. Pintu-pintu ruang penyangga udara seharusnya tidak dibuka secara bersamaan. Sistem *interlock* atau sistem peringatan visual dan/atau audio seharusnya dioperasikan untuk mencegah lebih dari satu pintu terbuka pada saat yang bersamaan.
58. Pasokan udara yang disaring seharusnya dapat menjaga perbedaan tekanan positif dan aliran udara ke area sekelilingnya yang berkelas kebersihan lebih rendah pada seluruh kondisi “operasional” dan seharusnya dapat membilas area tersebut dengan efektif. Ruang bersebelahan dengan kelas kebersihan yang berbeda seharusnya mempunyai perbedaan tekanan berkisar 10 - 15 pascal (nilai acuan). Perhatian khusus seharusnya diberikan untuk perlindungan kepada zona yang mempunyai risiko tertinggi, yaitu, daerah yang udaranya berhubungan langsung dengan produk dan komponen yang telah dibersihkan yang akan bersentuhan dengan produk. Berbagai rekomendasi mengenai pasokan udara dan perbedaan tekanan mungkin memerlukan modifikasi bila diperlukan untuk menahan beberapa bahan, misal bahan yang bersifat patogenis, bertoksisitas tinggi, radioaktif, bahan atau produk berupa virus atau berupa bakteri hidup. Dekontaminasi fasilitas tersebut dan pengolahan udara yang keluar dari area bersih mungkin diperlukan untuk beberapa kegiatan.
59. Seharusnya dibuktikan bahwa pola aliran-udara tidak menimbulkan risiko pencemaran, misal perhatian seharusnya diberikan untuk memastikan bahwa aliran udara tidak menyebarkan partikel dari personel yang menimbulkan partikel, kegiatan atau mesin ke zona yang mempunyai risiko lebih tinggi terhadap produk.
60. Sistem peringatan seharusnya tersedia untuk mengindikasikan kegagalan pasokan udara. Indikator perbedaan tekanan udara seharusnya dipasang di antara area dimana hal tersebut sangat penting. Perbedaan tekanan udara ini seharusnya dicatat secara teratur atau didokumentasikan.
61. Suhu dan kelembaban ruangan seharusnya dijaga pada tingkat yang tidak menyebabkan personel berkeringat secara berlebihan dalam pakaian kerjanya.
62. Sistem mekanis atau listrik untuk komunikasi lisan dari dan ke area kegiatan steril seharusnya didesain dan dipasang dengan tepat sehingga mudah dibersihkan dan didisinfeksi secara efektif.
63. Area bersih untuk kegiatan produksi steril seharusnya 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 barier 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 seharusnya dipilih supaya dapat disterilisasi secara efektif dengan menggunakan uap, atau panas kering atau metode lain.
67. Peralatan, fitting dan sarana lain, sejauh memungkinkan, seharusnya dirancang dan dipasang sedemikian rupa sehingga kegiatan, perawatan dan perbaikan dapat dilaksanakan dari luar area bersih. Jika proses sterilisasi diperlukan seharusnya 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 seharusnya dibersihkan, didisinfeksi dan/atau disterilkan sebelum proses dimulai kembali.
69. Instalasi pengolahan dan sistem distribusi air seharusnya didesain, dikonstruksi dan dirawat untuk menjamin agar air yang dihasilkan memenuhi persyaratan mutu yang sesuai. Seharusnya dipertimbangkan agar perawatan sistem air mencakup program pengujian yang diperlukan. Sistem seharusnya tidak dioperasikan melampaui kapasitas yang dirancang.
70. Seharusnya 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 seharusnya disetujui dan dicatat.

SANITASI

71. Sanitasi area bersih sangatlah penting. Area tersebut seharusnya dibersihkan secara menyeluruh sesuai program tertulis. Bila menggunakan disinfektan seharusnya memakai lebih dari satu jenis. Pemantauan seharusnya dilakukan secara berkala untuk mendeteksi perkembangan galur mikroba yang resisten. Dengan mempertimbangkan efektivitasnya yang terbatas, lampu ultraviolet seharusnya tidak digunakan untuk menggantikan disinfektan kimiawi.
72. Disinfektan dan deterjen seharusnya dipantau terhadap cemaran mikroba; hasil pengenceran seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya dipantau.

75. Seharusnya 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 yang tercantum pada angka 19. 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 seharusnya selalu dikendalikan untuk menjamin bahwa spesifikasi yang sesuai dicapai tiap pengoperasian.
77. Air yang digunakan untuk formulasi seharusnya diperlakukan sebagai bahan awal.
78. *Water for injection* (WFI) seharusnya diproduksi melalui cara penyulingan atau cara lain yang akan menghasilkan mutu yang sama.
79. WFI seharusnya diproduksi, disimpan dan didistribusikan dengan cara yang dapat mencegah pertumbuhan mikrob, misal disirkulasi dengan konstan pada suhu di atas 70°C.
80. WFI seharusnya disimpan dalam wadah yang bersih, steril, nonreaktif, nonabsorptif, nonaditif dan terlindung dari pencemaran.
81. Sumber air, peralatan pengolahan air dan air hasil pengolahan seharusnya 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 seharusnya didokumentasikan.
82. Alat perekam seharusnya digunakan untuk memantau suhu penyimpanan.

PENGOLAHAN

83. Seharusnya dilakukan tindakan pencegahan untuk mengurangi pencemaran pada seluruh tahap pengolahan termasuk tahap sebelum proses sterilisasi.
84. Pembuatan produk yang berasal dari sumber mikrobiologis seharusnya tidak di proses atau di isi di area yang digunakan untuk pembuatan Obat lain; namun, vaksin yang mengandung organisme mati atau ekstrak bacterial dapat diisikan ke dalam 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 aseptik seharusnya mencakup uji simulasi proses menggunakan media pertumbuhan (*media fill*). Pemilihan media pertumbuhan seharusnya dilakukan berdasarkan bentuk sediaan dan selektivitas, kejernihan, konsentrasi dan cara sterilisasi yang sesuai untuk media tersebut.

86. Uji simulasi proses seharusnya dilakukan semirip mungkin dengan proses rutin pembuatan aseptik 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 seharusnya 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* seharusnya cukup memungkinkan evaluasi absah. Untuk *batch* ukuran kecil, jumlah wadah untuk *media fill* seharusnya minimal sama dengan ukuran *batch* produk. Target seharusnya dengan pertumbuhan nol dan ketentuan berikut seharusnya diterapkan:
 - a. Bila mengisi kurang dari 5.000 unit, tidak boleh ditemukan unit tercemar;
 - b. Bila mengisi 5.000 sampai dengan 10.000 unit:
 - i. 1 (satu) unit tercemar seharusnya diikuti dengan investigasi dan pertimbangan untuk mengulang *media fill*;
 - ii. 2 (dua) unit tercemar merupakan pertimbangan untuk dilakukan validasi ulang setelah investigasi.
 - c. Bila mengisi lebih dari 10.000 unit:
 - i. 1 (satu) unit tercemar seharusnya diinvestigasi;
 - ii. 2 (dua) 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 seharusnya dianggap mempunyai dampak pada pemastian sterilitas (*sterility assurance*) dari *batch* yang diproduksi setelah *media fill* terakhir yang dinyatakan sukses.
90. Perhatian seharusnya 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 aseptik, seharusnya dibatasi dan gerakan personel seharusnya terkendali, hati-hati dan sistematis. Suhu dan kelembaban lingkungan seharusnya tidak tinggi sehingga mengganggu kenyamanan akibat sifat pakaian yang dikenakan.
92. Cemar mikroba bahan awal seharusnya minimal. Spesifikasi bahan awal seharusnya mencakup persyaratan kandungan mikroba bila kebutuhan untuk itu telah ditunjukkan melalui hasil pemantauan.

93. Wadah dan bahan yang dapat membentuk partikel seharusnya dibatasi jumlahnya di dalam area bersih dan disingkirkan saat proses aseptik sedang berlangsung.
94. Dimana dapat dilakukan seharusnya diambil tindakan untuk mengurangi kontaminasi partikulat terhadap produk akhir.
95. Komponen, wadah dan peralatan, setelah proses pembersihan/pencucian akhir, seharusnya ditangani sedemikian rupa sehingga tidak terjadi rekontaminasi.
96. Interval antara pencucian dan pengeringan serta sterilisasi komponen, wadah dan peralatan maupun antara sterilisasi dan penggunaannya seharusnya 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 mikrob seharusnya sesingkat mungkin. Batas waktu maksimum seharusnya ditentukan dengan mempertimbangkan komposisinya dan metode penyimpanan yang ditentukan. Kecuali dilakukan tindakan khusus, volume larutan ruahan seharusnya tidak lebih besar daripada jumlah yang dapat diisi dalam satu hari dan seharusnya diisi ke dalam wadah akhir serta disterilisasi dalam satu hari kerja.
98. Tahap pengolahan komponen, wadah produk ruahan dan peralatan seharusnya diberi identitas yang benar.
99. Semua gas yang dialirkan ke dalam larutan atau digunakan untuk menyelimuti produk seharusnya dilewatkan melalui filter penyaring mikrob.
100. *Bioburden* seharusnya dipantau sebelum proses sterilisasi. Seharusnya ditetapkan batas *bioburden* segera sebelum proses sterilisasi yang dikaitkan dengan efisiensi metode sterilisasi yang digunakan. Penentuan *bioburden* seharusnya dilakukan terhadap tiap *batch* produk, baik yang diproses dengan sterilisasi akhir maupun secara aseptik. 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* seharusnya dilakukan terhadap tiap *batch* dan dikategorikan sebagai pengujian selama-proses. Bila dipersyaratkan, seharusnya dilakukan pemantauan terhadap cemaran endotoksin. Semua sediaan cair, khususnya larutan infus volume besar, seharusnya dilewatkan melalui filter mikrob yang, jika mungkin, dipasang dekat sebelum proses pengisian.
101. Bilamana larutan dalam air disimpan dalam tangki tertutup rapat, semua katup pelepas tekanan seharusnya dilindungi misal dengan filter udara mikrob hidrofobik.
102. Semua komponen, wadah, peralatan dan barang lain yang diperlukan dalam area bersih, dimana proses aseptik berlangsung, seharusnya 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 seharusnya divalidasi. Validasi ini seharusnya 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 aseptik ke dalam wadah akhir yang steril. Masing-masing cara sterilisasi mempunyai kelebihan dan kekurangan. Dimana memungkinkan dan dapat dilaksanakan, sterilisasi cara panas merupakan pilihan utama.
105. Semua proses sterilisasi seharusnya divalidasi. Perhatian khusus seharusnya 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, seharusnya dibuktikan dengan pengukuran fisis dan bila diperlukan menggunakan indikator biologis. Keabsahan proses seharusnya diverifikasi pada interval yang dijadwalkan, minimal sekali setahun, dan bilamana ada modifikasi yang signifikan pada peralatan. Catatan hasil seharusnya disimpan.
107. Untuk mendapatkan sterilisasi yang efektif, semua bahan harus dicakup dalam penanganan yang dipersyaratkan dan proses seharusnya didesain untuk memastikan hal ini dapat dicapai
108. Pola muatan yang tervalidasi seharusnya ditetapkan untuk semua proses sterilisasi.
109. Indikator biologis seharusnya dipertimbangkan sebagai metode tambahan untuk memantau proses sterilisasi. Indikator tersebut seharusnya disimpan dan digunakan sesuai dengan instruksi pembuatnya dan mutunya diuji dengan kontrol positif. Jika indikator biologis digunakan, tindakan pengamanan yang ketat seharusnya dilakukan untuk mencegah transfer pencemaran mikrob dari indikator tersebut.
110. Seharusnya ada suatu cara yang jelas untuk membedakan antara produk yang sudah disterilkan dan yang belum. Seluruh wadah penampung produk, keranjang ataupun nampan seharusnya diberi label yang jelas serta mencantumkan nama bahan, nomor *batch* 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 seharusnya tersedia untuk tiap siklus sterilisasi. Catatan ini seharusnya disetujui sebagai bagian dari prosedur pelulusan *batch*.

Sterilisasi Akhir

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

Sterilisasi Cara Panas

113. Tiap siklus sterilisasi panas seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya disterilkan kecuali dapat dibuktikan bahwa wadah yang bocor tidak akan diluluskan untuk digunakan.

Sterilisasi Cara Panas Basah

117. Suhu dan tekanan seharusnya digunakan untuk memantau proses sterilisasi. Instrumen pengendali seharusnya independen terhadap instrumen pemantau dan lembar pencatat. Pemakaian sistem pengendali dan pemantau otomatis seharusnya tervalidasi untuk memastikan pencapaian persyaratan proses kritis.
118. Kesalahan pada sistem dan siklus seharusnya terdeteksi dan/atau tercatat oleh sistem dan diamati oleh operator. Pembacaan indikator suhu independen seharusnya 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* seharusnya dilakukan secara berkala.

120. Selain produk dalam wadah yang disegel, produk yang akan disterilkan seharusnya dibungkus dengan bahan yang memungkinkan penghilangan udara dan penetrasi uap, tapi dapat mencegah rekontaminasi setelah sterilisasi. Semua bagian muatan seharusnya bersentuhan dengan agen pensteril pada suhu dan waktu yang disyaratkan.
121. Seharusnya 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 seharusnya dilakukan dengan menyirkulasikan udara dalam *chamber* dan menjaga tekanan positif untuk mencegah udara nonsteril masuk. Udara yang masuk seharusnya melalui filter HEPA.

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 angka 123 dan proses sterilisasi tervalidasi. Seharusnya ditetapkan tanggung jawab dari perusahaan yang melakukan radiasi (misal penggunaan dosis yang benar).
125. Dosis radiasi seharusnya 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 seharusnya diselipkan di antara muatan dalam jumlah yang cukup dan saling berdekatan untuk memastikan bahwa selalu ada dosimeter dalam irradiator.
Jika dosimeter plastik digunakan, seharusnya selalu dalam kondisi terkalibrasi. Serapan dosimeter seharusnya 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 seharusnya merupakan bagian dari catatan *batch*.
127. Prosedur validasi seharusnya memastikan bahwa akibat variasi densitas kemasan dipertimbangkan.
128. Prosedur penanganan bahan seharusnya dapat mencegah kecampurbauran bahan yang sudah diradiasi dan yang belum. Cakram warna peka-radiasi seharusnya 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 seharusnya hanya digunakan bila cara lain tidak dapat diterapkan. Selama proses validasi seharusnya dibuktikan bahwa tidak ada akibat yang merusak produk. Kondisi dan waktu yang diberikan untuk menghilangkan gas seharusnya 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 mikrob adalah esensial, tindakan pencegahan seharusnya 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 seharusnya disesuaikan dengan kelembaban dan suhu yang dipersyaratkan untuk proses. Waktu yang diperlukan untuk ini seharusnya tidak mengurangi waktu yang diperlukan untuk fase sebelum sterilisasi.
132. Semua siklus sterilisasi seharusnya dipantau dengan indikator biologis yang sesuai dalam jumlah yang cukup dan tersebar untuk semua muatan. Informasi yang diperoleh seharusnya merupakan bagian dari catatan *batch*. Indikator biologis seharusnya disimpan dan digunakan sesuai dengan petunjuk pembuatnya dan kinerjanya diuji terhadap kontrol positif.
133. Untuk tiap siklus sterilisasi, seharusnya 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 seharusnya dicatat pada lembar pencatat selama siklus berlangsung. Catatan ini seharusnya merupakan bagian dari catatan *batch*.
134. Setelah sterilisasi, muatan seharusnya 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 seharusnya 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 mikrob yang ekuivalen. Filter tertentu dapat menghilangkan bakteri dan kapang, tapi tidak menghilangkan semua virus atau mikoplasma. Seharusnya 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 seharusnya dilakukan sedekat mungkin ke titik pengisian.
137. Karakteristik filter seharusnya yang seminimal mungkin melepaskan serat (bahkan nol). Filter yang mengandung asbestos sama sekali tidak boleh digunakan.
138. Integritas filter yang telah disterilkan seharusnya 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 seharusnya ditetapkan pada saat validasi dan perbedaan yang signifikan pada proses pembuatan rutin seharusnya dicatat dan diinvestigasi. Hasil pemeriksaan ini seharusnya dicantumkan dalam catatan *batch*. Integritas filter ventilasi udara dan gas yang kritis seharusnya dikonfirmasi sesudah digunakan. Integritas filter lain seharusnya dikonfirmasi pada interval waktu yang sesuai. Seharusnya dipertimbangkan untuk meningkatkan pemantauan integritas filter pada proses yang melibatkan kondisi berat, misal sirkulasi udara bersuhu tinggi.
139. Filter yang sama seharusnya tidak digunakan lebih dari satu hari kerja kecuali telah divalidasi.
140. Filter seharusnya 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 seharusnya dilakukan dalam penanganan indikator biologis karena potensi bahaya untuk mencemari area bersih secara mikrobiologis. Indikator biologis seharusnya 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 seharusnya selalu ditangani di lingkungan kelas A sampai *stopper* ditutupkan dengan sempurna.
146. Penutupan wadah seharusnya divalidasi dengan metode yang sesuai. Terhadap penutupan wadah dengan fusi, misal ampul kaca atau plastik, seharusnya dilakukan uji integritas 100%. Uji integritas wadah lain seharusnya dilakukan terhadap sampel dengan menggunakan prosedur yang sesuai.
147. Sistem penutupan wadah untuk vial yang diisikan secara aseptik belum dianggap sempurna sampai tutup aluminium dicengkeramkan pada vial yang sudah tertutup *stopper*. Pencengkeraman (*crimping*) tutup aluminium seharusnya dilakukan segera setelah *stopper* ditutupkan pada vial.
148. Karena alat yang digunakan untuk mencengkeramkan tutup aluminium pada vial dapat menyebarkan sejumlah besar partikel, maka alat tersebut seharusnya diletakkan di tempat terpisah dan dilengkapi dengan sistem penghisap udara yang memadai.
149. Penutupan vial dengan tutup aluminium dapat dilakukan sebagai proses aseptik dengan menggunakan tutup aluminium yang disterilkan atau sebagai proses higienis di luar lingkungan aseptik. Bila pendekatan kedua yang dilakukan, seharusnya vial selalu terlindung di bawah udara kelas A mulai dari vial meninggalkan area proses aseptik sampai dengan tutup aluminium telah dicengkeramkan pada vial.
150. Vial tanpa *stopper* atau vial dengan posisi *stopper* yang tidak sempurna seharusnya disingkirkan sebelum *capping*. Bila diperlukan intervensi manusia pada lokasi *capping*, seharusnya diterapkan teknik yang sesuai untuk menghindari kontak langsung dengan vial sehingga meminimalkan kontaminasi mikrob.
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 seharusnya diambil dan diuji setelah periode yang ditentukan, untuk memastikan keadaan vakum dipertahankan.
153. Wadah terisi produk parenteral seharusnya satu per satu diinspeksi terhadap kontaminasi oleh benda asing atau cacat lain. Bila inspeksi dilakukan dengan cara visual seharusnya dilakukan dalam kondisi pencahayaan dan latar belakang yang terkontrol dan sesuai. Operator yang melakukan inspeksi seharusnya 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 seharusnya divalidasi dan kinerja peralatan seharusnya diperiksa secara berkala. Hasil pemeriksaan seharusnya dicatat.

PENGAWASAN MUTU

155. Uji sterilitas yang dilakukan terhadap produk jadi seharusnya dianggap hanya sebagai bagian akhir dari rangkaian tindakan pengendalian untuk memastikan sterilitas dari produk. Uji sterilitas ini seharusnya divalidasi untuk produk yang berkaitan.
156. Sampel yang diambil untuk pengujian sterilitas seharusnya mewakili keseluruhan *batch*, tetapi secara khusus seharusnya mencakup sampel yang diambil dari bagian *batch* yang dianggap paling berisiko terhadap kontaminasi, misal:
 - a. untuk produk yang diisi secara aseptik, sampel seharusnya mencakup wadah yang diisi pada awal dan akhir proses pengisian *batch* serta setelah intervensi yang signifikan; dan
 - b. untuk produk yang disterilisasi cara panas dalam wadah akhir, sampel seharusnya 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 aseptik. Catatan pengolahan *batch* dan, dalam hal proses aseptik, catatan mutu lingkungan, seharusnya diperiksa sejalan dengan hasil uji sterilitas. Prosedur pengujian sterilitas seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya selalu dilakukan sebagai pengujian tambahan terhadap pengujian yang dipersyaratkan dalam monografi produk jadi yang disetujui. Bila terdapat kegagalan uji sampel, penyebab kegagalan seharusnya diinvestigasi dan dilakukan tindakan perbaikan bila diperlukan.

ANEKS 2A

PEMBUATAN PRODUK TERAPI *ADVANCED* (*ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCT*)

RUANG LINGKUP

Metode yang digunakan dalam pembuatan Produk Terapi *Advanced* merupakan faktor kritis dalam membentuk pengawasan regulatori yang tepat. Produk Terapi *Advanced* dapat didefinisikan secara luas dengan mengacu pada metode pembuatannya. Misal, untuk Produk Terapi *Advanced* terapi gen, modifikasi gen dapat diperoleh melalui variasi beberapa metode (contoh vektor virus dan non-virus, mRNA, alat penyuntingan genom *ex vivo* dan *in vivo*). Sel rekayasa genetika dapat berasal dari manusia (autologus atau alogenik) atau berasal dari hewan (sel *xenogenik*), baik primer ataupun galur sel yang ditetapkan. Dalam produk Obat, sel rekayasa genetika atau produk terapi gen dapat diproduksi secara tunggal atau dikombinasikan dengan alat kesehatan.

Aneks ini menyediakan standar tambahan dan spesifik untuk berbagai Produk Terapi *Advanced* (sesuai definisi dalam glosarium) dan bahan aktif yang digunakan dalam pembuatannya. Aneks ini diterapkan pada Produk Terapi *Advanced* untuk uji klinik dan Produk Terapi *Advanced* yang memiliki izin edar. Aneks ini dapat juga diterapkan pada pembuatan Produk Terapi *Advanced* untuk program penggunaan kemanusiaan (*compassionate use*) sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

Bidang Produk Terapi *Advanced* ini mungkin berubah dengan cepat sehingga akan diperlukan perubahan untuk mengakomodasi perkembangan teknologi, untuk mengklarifikasi ketidakpastian atau untuk mengidentifikasi secara spesifik alternatif yang penting.

Aneks ini dibagi dalam dua bagian utama:

- a. Bagian A berisikan standar tambahan dan ketentuan alternatif pada pembuatan Produk Terapi *Advanced*, mulai dari pengendalian lot benih dan bank sel hingga penyelesaian kegiatan dan pengujian.
- b. Bagian B berisikan standar lebih lanjut mengenai jenis tertentu Produk Terapi *Advanced* dan bahannya.

PENERAPAN ANEKS

Aneks ini, bersama dengan beberapa aneks lain memberikan standar yang mendukung penerapan standar CPOB. Aneks ini bukan merupakan dokumen yang berdiri sendiri dan seharusnya diterapkan bersama dengan bagian-bagian lain. Namun demikian, aneks ini telah disusun untuk memungkinkan dikembangkan secara terpisah.

Dikarenakan sifat produk atau kebutuhan teknis, aneks ini menyediakan standar khusus, kepatuhan terhadap aneks ini diharapkan mendahului kepatuhan terhadap bagian lain dalam standar CPOB kecuali ada alasan ilmiah yang tepat dengan menerapkan prinsip manajemen risiko mutu dan didokumentasikan.

Dalam kasus tertentu, ketentuan peraturan perundang-undangan lainnya dapat diterapkan pada bahan awal Produk Terapi *Advanced*, misal:

- a. Sel dan jaringan yang digunakan sebagai bahan awal Produk Terapi *Advanced* harus merujuk pada ketentuan peraturan perundang-undangan lain yang mencakup donasi, pengadaan, pengujian, pengolahan, pengawetan, penyimpanan dan distribusi.
- b. Untuk darah atau komponen darah yang digunakan sebagai bahan awal Produk Terapi *Advanced* merujuk pada ketentuan peraturan perundang-undangan yang mengatur persyaratan teknis tentang seleksi donor, pengumpulan serta pengujian darah dan komponen darah.

Proses pembuatan Produk Terapi *Advanced* yang merupakan spesifik untuk masing-masing produk dan dimungkinkan untuk melakukan pendekatan desain yang berbeda. Penerapan CPOB yang sesuai seharusnya dijelaskan disertai justifikasi dalam permohonan uji klinik atau izin edar dan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Justifikasi dapat diberikan untuk menentukan langkah-langkah yang diperlukan untuk pembuatan bahan awal, bahan aktif Produk Terapi *Advanced* atau produk jadi Produk Terapi *Advanced*. Dalam beberapa kasus, pembuatan antara bahan aktif Produk Terapi *Advanced* dan produk akhir dapat ditentukan sebagai proses kontinu.

Pembuatan dan pengawasan organisme rekayasa genetika harus mematuhi ketentuan peraturan perundang-undangan. Pengungkungan yang tepat seharusnya ditetapkan dan dipertahankan di dalam fasilitas tempat dilakukan penanganan organisme rekayasa genetika. Masukan harus diperoleh merujuk pada ketentuan peraturan perundang-undangan untuk menetapkan dan mempertahankan tingkat keselamatan biologis (*Biosafety Level/BSL*) bersama dengan kepatuhan terhadap CPOB.

Tabel 1 memberikan contoh dimana aneks ini diterapkan. Harus diperhatikan bahwa tabel ini hanya sebagai ilustrasi. Seharusnya juga dipahami bahwa kepatuhan terhadap CPOB atau prinsip-prinsip CPOB untuk langkah-langkah pembuatan yang ditunjukkan dalam tabel sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Persyaratan CPOB meningkat mulai dari awal hingga akhir pada tahap pembuatan bahan aktif Produk Terapi *Advanced*. Pendekatan yang lebih atau kurang ketat terhadap penerapan CPOB pada tahap awal tersebut dapat berlaku sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

Tabel 1. Ilustrasi untuk kegiatan pembuatan sesuai ruang lingkup Aneks 2A

Produk Contoh	Penerapan Aneks ini (lihat keterangan ¹)			
Terapi gen: mRNA	Penyiapan <i>template</i> DNA linier	Transkripsi bebas sel <i>in vitro</i>	Pemurnian mR NA	Formulasi, pengisian
Terapi gen: Vektor virus <i>in vivo</i>	Pembuatan plasmid	Penyediaan BSI, BSK ²	Pembuatan vektor dan pemurnian	Formulasi, pengisian
Terapi gen: vektor non-virus <i>in vivo</i> (<i>naked DNA</i> ,	Pembuatan plasmid	Penyediaan bank bakteri ²	Fermentasi dan pemurnian	Formulasi, pengisian

<i>lipoplexes, polyplexes, dll.)</i>				
Terapi gen: sel modifikasi secara genetik <i>ex-vivo</i>	Donasi, pengadaan dan pengujian sel/jaringan awal	Pembuatan plasmid Pembuatan vektor ³	Modifikasi genetik <i>ex-vivo</i> sel-sel	Formulasi, pengisian
Terapi sel somatik	Donasi, pengadaan dan pengujian sel/jaringan awal	Penyediaan BSI, BSK atau lot sel primer atau <i>pool</i> sel ²	Isolasi sel, purifikasi kultur, kombinasi dengan komponen non-seluler	Formulasi, kombinasi, pengisian
Produk rekayasa jaringan	Donasi, pengadaan dan pengujian sel/jaringan awal	Pengolahan awal, isolasi dan pemurnian, penyediaan BSI, BSK, sel primer atau <i>pool</i> sel ²	Isolasi sel, purifikasi kultur, kombinasi dengan komponen non-seluler	Formulasi, kombinasi, pengisian

Keterangan:

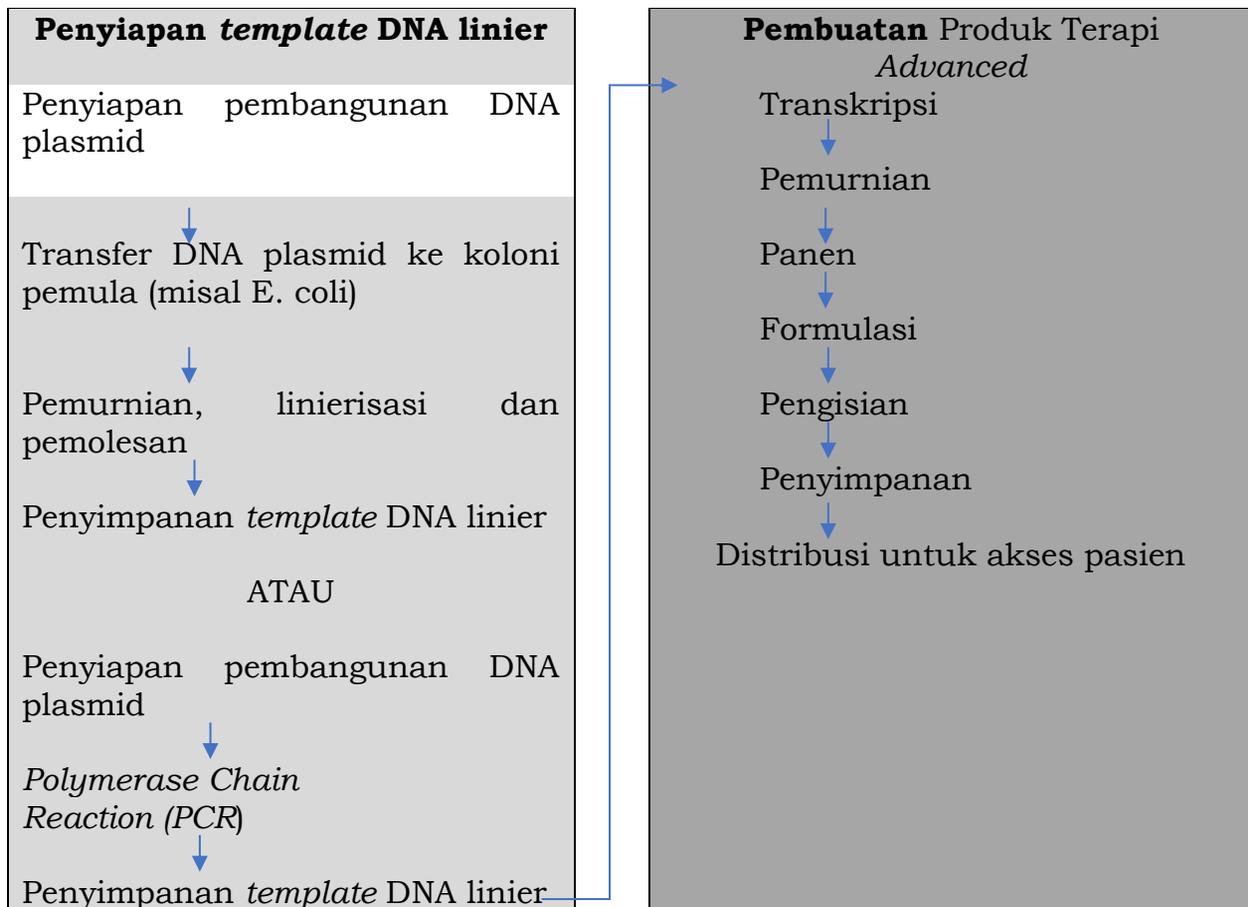
1) Penerapan pada aneks ini diberlakukan pada langkah-langkah pembuatan yang diilustrasikan dalam warna abu-abu gelap. Aplikasi pada aneks ini atau prinsip-prinsip pada aneks ini diberlakukan dalam warna abu-abu terang tergantung pada ketentuan peraturan perundang-undangan.

2) Merujuk pada angka 56 untuk pembentukan bank sel dan lot benih.

3) Dalam hal terapi gen sel modifikasi genetik *ex-vivo*, aneks ini diterapkan pada pembuatan vektor kecuali jika diotorisasi oleh ketentuan peraturan perundang-undangan dimana prinsip-prinsip CPOB seharusnya diterapkan.

Berikut ini adalah beberapa contoh penerapan CPOB pada pembuatan Produk Terapi *Advanced*.

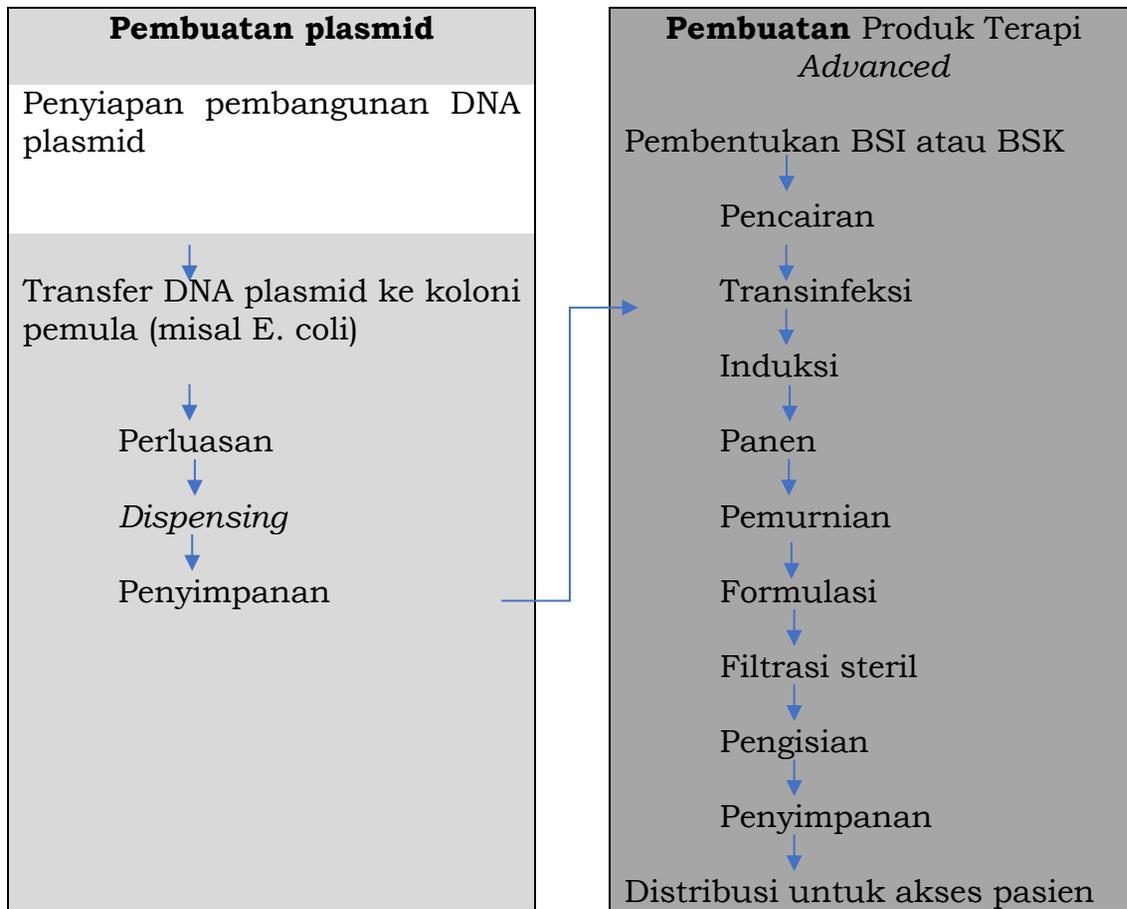
Gambar 1: Contoh pembuatan Produk Terapi *Advanced* mRNA terapi gen



- Persyaratan CPOB dapat bervariasi mulai dari langkah awal dalam pembuatan pembangunan DNA plasmid hingga langkah-langkah berikutnya namun seharusnya sejalan dengan aneks ini dan Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik atau prinsip-prinsip persyaratan ini sebagaimana diberlakukan dalam ketentuan peraturan perundang-undangan.
- Mengacu pada angka 47 untuk informasi tambahan dalam menetapkan penerapan CPOB yang sesuai.

- Pemegang izin edar dapat menjustifikasi langkah-langkah ini menjadi suatu proses berkelanjutan dalam produksi bahan aktif dan produk Obat Produk Terapi *Advanced*.
- CPOB dan Aneks 8 Cara Pembuatan Bab-bab Bahan Baku Aktif Obat yang Baik bersama dengan aneks-aneks yang sesuai diterapkan pada langkah pembuatan.

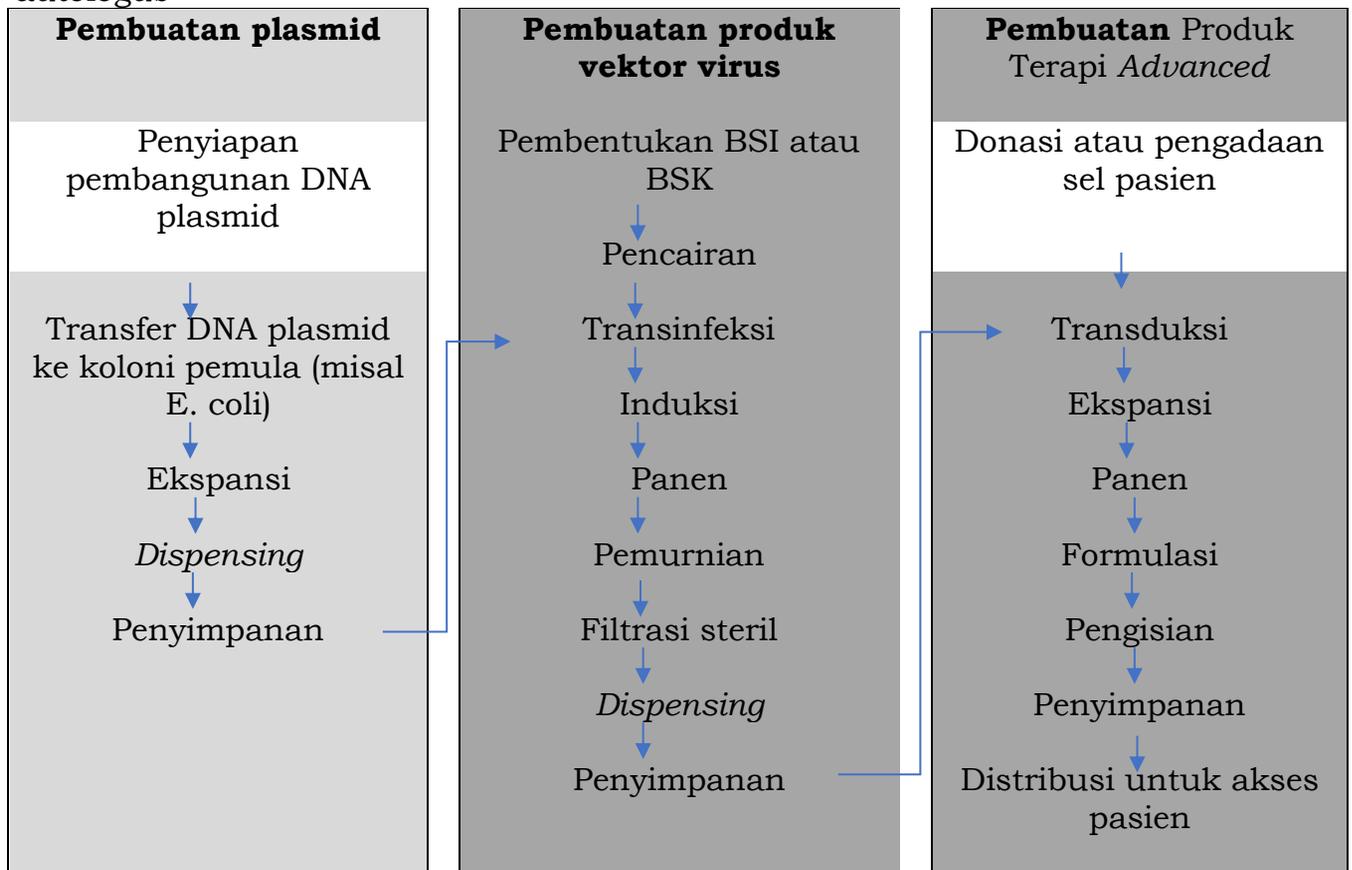
Gambar 2: Contoh pembuatan Produk Terapi *Advanced* terapi gen vektor virus *in vivo*



- Persyaratan CPOB dapat bervariasi mulai dari langkah awal dalam pembuatan pembangunan DNA plasmid hingga langkah-langkah berikutnya namun seharusnya sejalan dengan aneks ini dan Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik atau prinsip-prinsip persyaratan ini sebagaimana diberlakukan dalam peraturan nasional.
- Mengacu pada angka 47 untuk informasi tambahan dalam menetapkan penerapan CPOB yang sesuai.

- Pemegang izin edar dapat menjustifikasi langkah-langkah ini menjadi suatu proses berkelanjutan dalam produksi bahan aktif dan produk Obat Produk Terapi *Advanced*.
- CPOB dan Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik bersama dengan aneks-aneks yang sesuai diterapkan pada langkah pembuatan.

Gambar 3: Contoh pembuatan Produk Terapi *Advanced* terapi dari CAR-T autologus



- Persyaratan CPOB dapat bervariasi mulai dari langkah awal dalam pembuatan pembangunan DNA plasmid hingga langkah-langkah berikutnya namun seharusnya sejalan dengan aneks ini dan Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik atau prinsip-prinsip persyaratan ini sebagaimana diberlakukan dalam peraturan nasional.
- Mengacu pada angka 47 untuk informasi tambahan dalam menetapkan penerapan CPOB yang sesuai.

- Persyaratan CPOB diterapkan pada pembuatan vektor virus seharusnya sejalan dengan aneks ini dan Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik atau prinsip-prinsip persyaratan ini sebagaimana diberlakukan dalam peraturan nasional.
- Mengacu pada angka 47 untuk informasi tambahan dalam menetapkan penerapan CPOB yang sesuai.

- Penerapan standar ini tidak mencakup donasi atau pengadaan sel pasien.
- Pemegang izin edar dapat menjustifikasi langkah-langkah ini menjadi suatu proses berkelanjutan dalam produksi bahan aktif dan produk Obat Produk Terapi *Advanced*.
- Bab-bab CPOB dan Aneks 8 bersama dengan aneks-aneks yang sesuai diterapkan pada langkah pembuatan.

PRINSIP

Pembuatan Produk Terapi *Advanced* melibatkan pertimbangan khusus sifat produk dan proses. Produk Obat biologi dibuat, dikendalikan dan diberikan secara hati-hati. Dikarenakan bahan dan kondisi pengolahan yang digunakan dalam proses pembuatan dirancang untuk menyediakan kondisi bagi pertumbuhan sel dan mikroorganisme spesifik, hal ini memberikan peluang bagi kontaminan mikrob asing (misal bakteri, jamur) untuk tumbuh. Selain itu, beberapa produk mungkin terbatas kemampuannya untuk bertahan terhadap berbagai teknik pemurnian, terutama yang dirancang untuk menonaktifkan atau menghilangkan kontaminan virus. Desain proses, peralatan, fasilitas, sarana penunjang, kondisi penyiapan dan penambahan dapar dan reagen, pengambilan sampel dan pelatihan operator merupakan pertimbangan utama untuk meminimalkan kejadian kontaminasi tersebut (berupa teknik pengendalian dan pengendalian teknis). Selain itu, proses pembuatan perlu dirancang dan dikendalikan dengan baik agar tidak menambah variabilitas lebih lanjut pada produk.

Spesifikasi produk seperti yang ada di dalam monografi farmakope, persetujuan uji klinik, dan persetujuan izin edar akan menentukan apa dan sampai tahap mana zat dan bahan dapat memiliki tingkat *bioburden* tertentu atau harus steril. Demikian pula, pembuatan harus konsisten dengan spesifikasi lain yang ditetapkan dalam persetujuan uji klinik atau persetujuan izin edar (misal jumlah generasi (penggandaan, pasase) antara lot benih atau bank sel).

Untuk bahan biologi yang tidak dapat disterilkan (misal dengan penyaringan), pengolahan harus dilakukan secara aseptik untuk meminimalkan masuknya kontaminan. Harus dipertimbangkan referensi dokumen lain terkait validasi (misal penghilangan atau inaktivasi virus). Penerapan pengendalian dan pemantauan lingkungan yang sesuai dan, jika memungkinkan, sistem pembersihan dan sterilisasi *in-situ* bersama dengan penggunaan sistem tertutup dan peralatan sekali pakai yang steril untuk peralatan yang kontak dengan produk, dapat secara signifikan mengurangi risiko kontaminasi yang tidak disengaja dan kontaminasi silang.

Produk Terapi *Advanced* memerlukan kombinasi antara metode biologis khusus dan uji fisiko-kimia standar untuk pengawasan mutu. Untuk sebagian besar produk berbasis sel, terdapat variabilitas yang ditimbulkan dari bahan awal yang tidak dapat diatasi pada proses pembuatan atau pengawasan selama proses. Pengawasan yang memadai terhadap bahan awal dan bahan baku, karakterisasi bahan aktif Produk Terapi *Advanced* yang didefinisikan dengan baik dan pengujian pelulusan produk Obat Produk Terapi *Advanced* merupakan bagian penting dari pengawasan mutu. Pengawasan seharusnya mempertimbangkan variabilitas intrinsik bahan biologis yang dibutuhkan untuk pembuatan Produk Terapi *Advanced*. Oleh karena itu, proses pembuatan yang tangguh dan pengawasan selama proses menjadi sangat penting dalam pembuatan bahan aktif biologis dan produk Obat.

BAGIAN A: STANDAR UMUM

Jika diperlukan, Bagian A menyediakan ketentuan alternatif atau tambahan pada bab dan aneks standar CPOB. Aneks ini dengan jelas memberikan standar khusus untuk pembuatan Produk Terapi *Advanced* (termasuk modifikasi, penggantian atau pengulangan bagian lain).

Jika istilah pemilik izin edar digunakan, kecuali ditentukan lain, hal ini dimaksudkan untuk menandakan "Sponsor" untuk Produk Terapi *Advanced* uji klinik yang digunakan menurut persetujuan uji klinik.

KETENTUAN TAMBAHAN UNTUK STANDAR CPOB

BAB 1 SISTEM MUTU INDUSTRI FARMASI

Sistem Mutu Industri Farmasi

1. Produk Terapi *Advanced* tidak boleh dijual atau didistribusikan sebelum Penanggung Jawab Pemastian Mutu meluluskan tiap *batch* produksi yang dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam persetujuan uji klinik, izin edar dan ketentuan peraturan perundang-undangan yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan dan pelulusan produk. Ketentuan khusus berlaku untuk distribusi produk yang memiliki proses pelulusan dua langkah (dijelaskan dalam angka 73).

Manajemen Risiko Mutu

2. CPOB berlaku untuk tahapan siklus hidup mulai dari pembuatan Produk Terapi *Advanced* untuk uji klinik, transfer teknologi, dan pembuatan skala komersial hingga penghentian produk. Proses biologis dapat menampilkan variabilitas yang melekat, sehingga kisaran dan sifat produk sampingan dapat bervariasi. Akibatnya, prinsip-prinsip Manajemen Risiko Mutu (MRM) sebagaimana dirinci dalam Aneks 13 Manajemen Risiko Mutu sangat penting untuk kelompok produk Obat ini dan seharusnya digunakan untuk mengembangkan strategi pengendaliannya pada semua tahap pengembangan dan langkah-langkah pembuatan untuk meminimalkan variabilitas dan untuk mengurangi peluang terjadi kontaminasi dan kontaminasi silang.

BAB 2 PERSONALIA

3. Status kesehatan personel seharusnya dipertimbangkan untuk keamanan produk. Personel (termasuk mereka yang terkait dengan pembersihan, pemeliharaan atau pengawasan mutu) yang bekerja di area di mana bahan aktif Produk Terapi *Advanced* dan produk diproduksi dan diuji seharusnya menerima pelatihan, dan pelatihan ulang berkala, khusus untuk produk yang dibuat dan untuk tugas yang diberikan kepada mereka, termasuk setiap tindakan keamanan tertentu untuk melindungi produk, personel, dan lingkungan.
4. Setiap personel yang mengalami perubahan status kesehatan yang dapat berdampak buruk pada mutu produk dilarang bekerja di area produksi. Pemantauan kesehatan personel harus sepadan dengan risikonya. Pertimbangan umum harus diberikan pada Kesehatan dan Keselamatan Kerja (K3) untuk personel yang terlibat dengan bahan berbahaya seperti yang dipersyaratkan dalam ketentuan peraturan perundang-undangan.

5. Setiap personel yang memasuki area pembuatan harus mengenakan pakaian pelindung bersih yang sesuai dengan kegiatan yang akan dilakukan. Untuk meminimalkan peluang kontaminasi silang, pembatasan pergerakan semua personel (termasuk personel pengawasan mutu, pemeliharaan dan pembersihan) harus dikendalikan berdasarkan prinsip-prinsip MRM. Pada prinsipnya, personel dari area paparan mikroorganisme hidup, organisme hasil rekayasa genetika, racun atau hewan tidak boleh memasuki area produk lain, produk tidak aktif atau organisme yang berbeda ditangani.

BAB 3 BANGUNAN DAN FASILITAS

BANGUNAN

Area Produksi

6. Kontaminasi silang harus dicegah untuk semua produk melalui desain dan pengoperasian fasilitas pembuatan yang tepat. Tindakan pencegahan kontaminasi silang harus sepadan dengan risiko terhadap produk. Prinsip MRM harus digunakan untuk menilai dan mengendalikan risiko. Tergantung pada tingkat risiko yang ditimbulkan oleh beberapa Produk Terapi *Advanced* dan bahan yang digunakan dalam produksinya (misal virus), mungkin diperlukan bangunan dan fasilitas serta peralatan yang terdedikasi untuk kegiatan pengolahan dan/atau pengemasan guna mengendalikan risiko. Area produksi terpisah harus digunakan untuk pembuatan Produk Terapi *Advanced* yang menimbulkan risiko yang tidak dapat dikendalikan secara memadai oleh tindakan operasional dan/atau teknis.
7. Produksi bersamaan dari dua atau lebih Produk Terapi *Advanced/batch* yang berbeda di area yang sama tidak diperbolehkan. Kegiatan pembuatan dari dua jenis produk/ bahan awal harus dipisahkan baik waktu atau tempat, misal:
 - a. Penggunaan lebih dari satu isolator tertutup (atau sistem tertutup lainnya) di ruangan yang sama pada waktu yang berbeda dapat diterima, selama dilakukan langkah-langkah mitigasi yang tepat untuk menghindari kontaminasi silang atau campur baur.
 - b. Jika lebih dari satu isolator dalam ruangan yang sama untuk memproses vektor virus yang berbeda, harus ada 100% pembuangan udara dari ruangan dan fasilitas (yaitu tidak ada resirkulasi).
 - c. Kemungkinan menggunakan lebih dari satu biosafety cabinet (BSC) di ruangan yang sama hanya dapat diterima jika tindakan teknis dan terorganisasi yang efektif diterapkan untuk memisahkan kegiatan.
 - d. Penggunaan beberapa sistem tertutup di area yang sama diperbolehkan, dalam hal keadaan tertutupnya dapat ditunjukkan (lihat angka 19).
8. Jika menerapkan kebijakan yang berbeda dari angka 7 di atas, maka harus tersedia justifikasi menggunakan prinsip MRM dan pengendalian secara teknis dan terorganisasi pada seluruh mata rantai perubahan.

9. Tindakan dan prosedur yang diperlukan untuk pengungkungan (yaitu untuk lingkungan dan keselamatan operator) tidak boleh bertentangan dengan mutu produk.
10. Tindakan pencegahan khusus seharusnya diambil terhadap kegiatan pembuatan yang melibatkan vektor virus menular (misal virus onkolitik, vektor yang berpotensi melakukan replikasi) yang seharusnya dipisahkan berdasarkan prinsip strategi pengendalian kontaminasi dan MRM yang terdokumentasi. Industri seharusnya menjustifikasi tingkat pemisahan yang diperlukan berdasarkan strategi pengendalian kontaminasi dan melalui prinsip-prinsip MRM. Hasil dari proses MRM seharusnya menentukan kebutuhan dan sejauh mana bangunan dan fasilitas serta peralatan seharusnya didedikasikan untuk produk tertentu. Dalam beberapa kasus, fasilitas khusus, area khusus, atau peralatan khusus mungkin diperlukan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Inkubasi dan/atau penyimpanan simultan terhadap vektor/produk yang berpotensi melakukan replikasi, atau bahan/produk yang terinfeksi, dengan bahan/produk lain tidak dapat diterima.
11. Unit pengendali udara seharusnya dirancang, dibangun dan dipelihara untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang antara area pembuatan yang berbeda dan mungkin diperlukan unit pengendali udara khusus untuk suatu area. Pertimbangan, berdasarkan prinsip-prinsip MRM, jika dibutuhkan tersedia untuk penggunaan sistem udara *single pass*.
12. Jika bahan (seperti media kultur dan *buffer*) harus diukur atau ditimbang selama proses produksi, stok kecil dapat disimpan di area produksi untuk jangka waktu tertentu berdasarkan kriteria yang ditentukan (misal durasi pembuatan *batch* atau kampanye).
13. Area bertekanan positif seharusnya digunakan untuk memproses produk steril, tetapi tekanan negatif di area tertentu pada titik paparan patogen dapat diterima karena alasan pengungkungan. Jika area bertekanan negatif atau BSC digunakan untuk pengolahan aseptik bahan dengan risiko tertentu (misal patogen), area tersebut seharusnya dikelilingi oleh zona bersih bertekanan positif dengan kelas yang sesuai. Kaskade tekanan seharusnya ditetapkan dengan jelas dan terus dipantau dengan pengaturan alarm yang sesuai seperti yang ditentukan oleh Aneks 1. Desain area tersebut seharusnya sedemikian rupa sehingga tindakan yang dilakukan untuk mencegah pelepasan bahan ke lingkungan sekitar tidak boleh membahayakan tingkat jaminan sterilitas produk dan sebaliknya.
14. Filter ventilasi udara yang secara langsung terkait dengan sterilitas produk (misal untuk menjaga integritas sistem tertutup) seharusnya hidrofobik, dipantau selama penggunaan (misal pemantauan perbedaan tekanan jika sesuai) dan divalidasi dalam rentang waktu yang terjadwal dengan pengujian integritas pada interval yang sesuai berdasarkan prinsip MRM yang sesuai. Jika pemantauan tekanan atau pengujian integritas secara teknis tidak bisa diterapkan untuk sistem filter, informasi yang diberikan pemasok dapat dipertimbangkan untuk disetujui. Namun, hal ini harus diperhitungkan dalam strategi pengendalian kontaminasi sebagai faktor risiko tambahan terutama untuk Produk Terapi *Advanced* dengan umur simpan yang pendek, di mana uji mutu mikrobiologis tidak tersedia pada saat pelulusan *batch* sebelum pemberian produk Obat.

15. Sistem drainase harus dirancang sehingga limbah dapat dinetralkan atau didekontaminasi secara efektif untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang. Hal tersebut harus mematuhi ketentuan peraturan perundang-undangan untuk meminimalkan risiko kontaminasi lingkungan luar sesuai dengan risiko yang terkait dengan sifat *biohazard* dari bahan limbah.
16. Tingkat pengendalian lingkungan terhadap kontaminasi partikulat dan mikrob pada bangunan dan fasilitas produksi seharusnya disesuaikan dengan produk dan tahap produksi, dengan mempertimbangkan tingkat potensi kontaminasi bahan awal dan risiko terhadap produk. Program pemantauan mikrob lingkungan seharusnya dilengkapi dengan metode untuk mendeteksi keberadaan mikroorganisme tertentu (misal organisme inang, ragi, kapang, anaerob, dll.) yang ditunjukkan oleh prinsip-prinsip MRM.
17. Jika proses tidak tertutup dan terdapat paparan produk ke lingkungan ruangan secara langsung tanpa proses inaktivasi mikrob sebelumnya, (misal selama penambahan suplemen, media, dapar, gas, manipulasi) kondisi lingkungan yang sesuai seharusnya diterapkan. Untuk manipulasi aseptik, parameter yang sesuai dengan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril (yaitu Kelas A dengan latar belakang Kelas B) seharusnya diterapkan. Program pemantauan lingkungan seharusnya mencakup pengujian dan pemantauan kontaminasi partikulat, kontaminasi mikrob, dan perbedaan tekanan udara. Lokasi pemantauan seharusnya ditentukan dengan memperhatikan prinsip-prinsip MRM. Jumlah sampel, volume, dan frekuensi pemantauan, batas waspada dan batas bertindak seharusnya sesuai dengan mempertimbangkan prinsip-prinsip MRM. Metode pengambilan sampel tidak boleh menimbulkan risiko kontaminasi pada kegiatan pembuatan. Dimana diperlukan pengendalian yang tepat dalam proses, suhu dan kelembaban relatif seharusnya dipantau. Seharusnya dilakukan analisis tren pada semua hasil pemantauan lingkungan.
18. Hanya dalam keadaan luar biasa ketika lingkungan pembuatan yang sesuai tidak tersedia, lingkungan yang kurang ketat dari yang ditentukan pada angka 17 di atas dapat diterima untuk proses yang tidak tertutup jika disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan dan sesuai dengan persetujuan uji klinik atau izin edar atau persyaratan lain sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan. Namun, opsi ini seharusnya dianggap luar biasa dan hanya berlaku jika produk dimaksudkan untuk mengobati kondisi yang mengancam jiwa di mana tidak ada pilihan terapi alternatif. Lingkungan harus ditentukan dan dijustifikasi untuk memberikan manfaat bagi pasien yang melebihi risiko signifikan yang ditimbulkan oleh pembuatan di dalam lingkungan yang kurang ketat. Jika Badan Pengawas Obat dan Makanan memberikan persetujuan, industri harus mengupayakan lingkungan yang sesuai saat terjadi perbaikan dalam teknologi.
19. Untuk sistem tertutup, area yang diklasifikasikan lebih rendah dari Kelas A dengan latar belakang Kelas B mungkin dapat diterima berdasarkan hasil penilaian MRM. Tingkat klasifikasi dan pemantauan udara yang sesuai seharusnya ditentukan dengan memperhatikan risiko spesifik, dengan mempertimbangkan sifat produk, proses pembuatan dan peralatan yang digunakan. MRM seharusnya digunakan untuk menentukan apakah teknologi yang digunakan mendukung untuk pengurangan pemantauan, khususnya jika pemantauan dapat menjadi sumber kontaminasi. Selain itu:

- a. Penggunaan teknologi seperti pengolahan di dalam kit steril sekali pakai, atau pengolahan menggunakan *platform* pembuatan secara otomatis dan tertutup atau inkubasi dalam labu, kantong, atau fermentor tertutup di Kelas C dapat diterima jika langkah-langkah pengendalian yang memadai diterapkan untuk menghindari risiko kontaminasi mikrob dan kontaminasi silang (misal pengendalian bahan, alur personel, dan kebersihan yang sesuai). Perhatian khusus seharusnya diberikan jika bahan dipindahkan ke area bersih dengan Kelas yang lebih tinggi.
- b. Jika sistem tertutup dapat ditunjukkan untuk tetap integral sepanjang keseluruhan penggunaan, latar belakang Kelas D mungkin dapat diterima. Persyaratan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril tentang penyediaan sistem tertutup seharusnya dipertimbangkan.
- c. Pembuktian sistem tertutup akan menentukan kelas kebersihan latar belakang yang terkait.

BAB 4 PERALATAN

20. Peralatan produksi tidak boleh menimbulkan bahaya apa pun pada produk. Bagian dari peralatan produksi yang kontak dengan produk tidak boleh reaktif, aditif, atau absortif yang dapat mempengaruhi mutu produk sehingga menimbulkan bahaya. Selain itu, jika sistem sekali pakai digunakan, industri seharusnya memperhitungkan dan memverifikasi dampak dari *extractable*, *leachable*, partikel tidak larut dan bahan tidak larut yang berasal dari sistem tersebut. Aneks 1 Pembuatan Produk Steril terkait ketentuan untuk sistem sekali pakai seharusnya dipertimbangkan.
21. Pemandangan peralatan seharusnya dibatasi untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang. Secara umum, peralatan tidak boleh dipindahkan dari area berisiko tinggi ke area lain, atau antar area berisiko tinggi (misal peralatan yang digunakan untuk penanganan sel dari donor yang terinfeksi atau penanganan virus onkolitik). Bila pemindahan peralatan tidak dapat dihindari, setelah pengkajian teknis atau modifikasi, risiko seharusnya dinilai sesuai dengan prinsip-prinsip MRM, dimitigasi dan dipantau untuk memastikan strategi pengendalian kontaminasi silang yang efektif (lihat angka 10). Status kualifikasi peralatan yang dipindahkan seharusnya dipertimbangkan.
22. Desain peralatan yang digunakan selama penanganan organisme dan sel hidup, termasuk untuk pengambilan sampel, harus dipertimbangkan untuk mencegah kontaminasi selama pengolahan.
23. Pengungkungan primer seharusnya dirancang dan diuji secara berkala untuk memastikan pencegahan lolosnya agen biologis ke dalam lingkungan kerja secara langsung.
24. Sistem elektronik yang digunakan untuk mendukung pembuatan harus dikualifikasi sesuai dengan Bab 12 Kualifikasi dan Validasi dan Aneks 7 Sistem Komputerasi. Setiap pengujian analitik yang dilakukan pada bahan yang tidak digunakan dalam pembuatan tetapi mendukung bioinformatika yang menginformasikan proses pembuatan (misal pengurutan gen pasien) seharusnya divalidasi. Peralatan analitis tersebut harus memenuhi syarat sebelum digunakan.

BAB 5 PRODUKSI

Umum

25. Produk Terapi *Advanced* harus memenuhi persyaratan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan untuk meminimalkan risiko penularan agen ensefalopati spongiform hewan melalui produk Obat manusia dan hewan. Keamanan virus untuk Produk Terapi *Advanced* terapi gen harus dipastikan dengan sistem yang menjamin mutu bahan awal dan bahan baku (termasuk bank sel dan stok benih virus) melalui proses produksi.
26. Kondisi pengambilan sampel, penambahan dan pemindahan yang melibatkan bahan atau vektor yang berpotensi untuk melakukan replikasi dari donor yang terinfeksi seharusnya dapat mencegah pelepasan virus/bahan yang terinfeksi.
27. Pada setiap tahap pengolahan, bahan dan produk seharusnya dilindungi dari mikrob dan kontaminasi lainnya. Strategi pengendalian dan pemantauan kontaminasi yang tepat seharusnya diterapkan (lihat angka 10). Pertimbangan khusus seharusnya diberikan terhadap risiko kontaminasi silang antara preparat sel dari donor yang berbeda dan, jika memungkinkan, dari donor yang memiliki penanda serologis positif yang berbeda.
28. Penggunaan antimikrob mungkin diperlukan untuk mengurangi *bioburden* yang terkait dengan pengadaan jaringan dan sel hidup. Namun, penggunaan antimikrob tidak menggantikan persyaratan untuk pembuatan aseptik. Saat antimikrob digunakan, penggunaannya seharusnya dicatat; antimikrob seharusnya disingkirkan sesegera mungkin, kecuali jika keberadaannya dalam produk jadi diperkirakan secara khusus dalam persetujuan uji klinik atau izin edar (misal antibiotik yang merupakan bagian dari matriks produk jadi). Selain itu, penting untuk memastikan bahwa antimikrob tidak mengganggu pengujian kontaminasi mikrob produk atau pengujian sterilitas, dan tidak terdapat di dalam produk jadi (kecuali dibenarkan secara khusus dalam persetujuan uji klinik atau izin edar).
29. Label yang diterapkan pada wadah, peralatan atau bangunan dan fasilitas seharusnya jelas, ditetapkan dengan baik dan sesuai format yang disetujui pada produsen. Perhatian seharusnya diberikan saat penyiapan, pencetakan, penyimpanan dan penerapan label. Untuk produk yang mengandung sel yang berasal dari sel atau jaringan manusia, label donor seharusnya berisi semua informasi relevan yang diperlukan untuk memberikan ketertelusuran penuh. Pendekatan/tindakan alternatif diperbolehkan selama risiko kesalahan administrasi terhadap produk dimitigasi secara memadai. Untuk Prduk Terapi *Advanced* uji klinik secara tersamar, persyaratan untuk menyatakan "penggunaan autologus" dapat diganti dengan kode tersamar atau mekanisme alternatif setara yang memastikan ketersamaran dengan tetap menjaga keselamatan pasien.
30. Saat menyiapkan program untuk kegiatan pengemasan primer dan sekunder, perhatian khusus seharusnya diberikan untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang, ketercampurbauran atau substitusi. Persyaratan sterilitas dan/atau *bioburden* rendah seharusnya dipatuhi dan strategi pemisahan seharusnya diterapkan.

31. Jika sistem tertutup digunakan untuk produksi Produk Terapi *Advanced*, pemeriksaan harus dilakukan untuk memastikan bahwa semua bagian peralatan terhubung dengan cara yang benar untuk memastikan keadaan tertutup. Perhatian khusus seharusnya diberikan untuk menerapkan pengujian ini pada sistem otomatis. Jika layak dan berdasarkan prinsip-prinsip MRM, misal mempertimbangkan pengujian yang dilakukan oleh pemasok, integritas sistem sekali pakai seharusnya diverifikasi pada frekuensi yang memadai sebelum digunakan dan setelah penggunaan secara otomatis. Integritas peralatan yang digunakan kembali harus diverifikasi sebelum digunakan setelah pembersihan dan sterilisasi.
32. Suatu sistem tidak lagi dianggap tertutup ketika bahan ditambahkan atau ditarik tanpa teknik aseptik (misal tanpa menggunakan konektor atau filter steril yang terhubung secara aseptik).
33. Apabila peralatan kromatografi digunakan, strategi pengendalian yang sesuai untuk matriks, *housing* dan peralatan terkait (disesuaikan dengan risiko) seharusnya diterapkan ketika digunakan dalam pembuatan secara kampanye dan di dalam lingkungan multi-produk. Penggunaan kembali matriks yang sama pada tahap pengolahan yang berbeda tidak disarankan karena risiko kontaminasi dari sisa. Setiap penggunaan kembali tersebut seharusnya didukung oleh data validasi yang sesuai. Kriteria keberterimaan, kondisi operasi, metode regenerasi, umur pakai, dan metode sanitasi atau sterilisasi kolom kromatografi seharusnya ditetapkan.
34. Perhatikan dengan cermat persyaratan khusus pada setiap tahap kriopreservasi, misal laju perubahan suhu selama pembekuan atau pencairan. Jenis ruang penyimpanan, penempatan dan proses pengambilan seharusnya meminimalkan risiko kontaminasi silang, mempertahankan mutu produk dan memfasilitasi pengambilan kembali yang akurat. Prosedur terdokumentasi harus tersedia untuk penanganan dan penyimpanan yang aman dari produk dengan penanda serologis positif.
35. Kesesuaian bahan pengemas yang dipilih seharusnya dipertimbangkan. Daya rekat, daya tahan, dan keterbacaan tulisan yang tercetak pada label yang digunakan pada wadah yang disimpan pada suhu sangat rendah (-60°C atau lebih rendah) harus diverifikasi. Selain itu, diperlukan pendekatan secara menyeluruh untuk meminimalkan risiko pada integritas penutupan wadah yang dapat terjadi selama penyimpanan pada suhu yang sangat rendah. Bukti ilmiah harus tersedia untuk mendukung pemilihan komponen pengemasan utama yang sesuai dan kualifikasi proses penyegelan wadah/penutupan.

Pencegahan Kontaminasi Silang dalam Produksi

36. Bukti ilmiah pada proses MRM harus digunakan untuk menilai dan mengendalikan risiko kontaminasi silang yang ditimbulkan oleh produk yang dibuat. Faktor yang perlu dipertimbangkan meliputi:
 - a. vektor yang digunakan dan risiko terjadi replikasi virus yang berpotensi (termasuk tingkat risiko yang berbeda yang berasal dari penggunaan replikasi terbatas, replikasi cacat, replikasi bersyarat dan vektor yang tidak berpotensi bereplikasi);
 - b. desain dan penggunaan fasilitas/peralatan;

- c. alur personel dan bahan;
- d. pengendalian mikrobiologi dan agen adventitious lainnya;
- e. karakteristik bahan awal/zat aktif dan bahan baku;
- f. karakteristik proses;
- g. kondisi ruang bersih;
- h. proses pembersihan; dan
- i. kemampuan metode analisis, relatif terhadap batas relevan yang ditetapkan dari evaluasi produk.

Hasil dari proses MRM menjadi dasar untuk menentukan alur kerja proses dan kebutuhan sejauh mana bangunan dan fasilitas serta peralatan didedikasikan. Sistem sekali pakai dapat digunakan untuk produk tertentu. Hal ini dapat termasuk mendedikasikan bagian tertentu yang kontak dengan produk atau seluruh fasilitas pembuatan. Pembatasan kegiatan produksi yang terpisah, terkungkung dalam fasilitas multiproduk dapat diterima berdasarkan justifikasi ilmiah. Hasil seharusnya ditinjau bersama dengan strategi pengendalian kontaminasi.

- 37. Metode yang digunakan untuk sterilisasi, desinfeksi, penghilangan virus atau inaktivasi seharusnya divalidasi. Dalam kasus di mana proses aktivasi atau penghilangan virus dilakukan selama pembuatan, seharusnya diambil langkah-langkah untuk menghindari risiko kontaminasi ulang (lihat angka 43 huruf a).
- 38. Harus tersedia rencana darurat untuk menangani terlepasnya organisme hidup. Hal ini mencakup metode dan prosedur pengungkungan, perlindungan operator, pembersihan, dekontaminasi dan penggunaan kembali yang aman. Tumpahan organisme hidup yang tidak disengaja seharusnya ditangani dengan cepat dan aman. Sejalan dengan proses MRM seharusnya tersedia tindakan dekontaminasi untuk setiap organisme atau kelompok organisme yang terkait. Langkah-langkah dekontaminasi seharusnya divalidasi efektivitasnya.
- 39. Jika jelas terkontaminasi karena tumpahan atau aerosol, atau dari organisme berbahaya, bahan produksi dan pengawasan, termasuk dokumen, harus didesinfeksi secara memadai, atau informasi dipindahkan dengan cara lain. Seharusnya dibuat penilaian dampak terhadap produk secara langsung dan area lain yang terkena dampak.
- 40. Risiko kontaminasi silang seharusnya dinilai dengan memperhatikan karakteristik produk (misal karakteristik biologi bahan awal, kemungkinan untuk tahan terhadap teknik pemurnian) dan proses pembuatan (misal penggunaan proses yang memberikan peluang kontaminan mikrob asing untuk tumbuh). Untuk Produk Terapi *Advanced* yang tidak dapat disterilkan, setiap pengolahan secara terbuka (misal pengisian) harus dilakukan secara aseptik untuk meminimalisasi masuknya kontaminan.
- 41. Dalam semua tahap pembuatan yang dapat menyebabkan pembentukan aerosol yang tidak diinginkan (misal sentrifugasi, bekerja di bawah vakum, homogenisasi, dan sonikasi) langkah-langkah mitigasi yang tepat seharusnya diterapkan untuk menghindari kontaminasi silang. Tindakan

pengecegan khusus seharusnya diambil ketika bekerja dengan bahan infeksius.

42. Tindakan untuk mencegah kontaminasi silang sesuai dengan risiko yang diidentifikasi seharusnya dilakukan. Langkah-langkah yang dapat dipertimbangkan untuk mencegah kontaminasi silang antara lain:
 - a. bangunan dan fasilitas terpisah;
 - b. mendedikasikan seluruh fasilitas pembuatan atau area produksi terkungkung atas dasar kampanye (pemisahan waktu) diikuti dengan proses pembersihan yang telah divalidasi efektivitasnya;
 - c. prosedur pembersihan yang memadai:
 - i. prosedur pembersihan (teknik, jumlah tahap sanitasi, dll.) harus disesuaikan dengan karakteristik spesifik produk dan proses pembuatan;
 - ii. penilaian risiko seharusnya digunakan untuk menentukan prosedur pembersihan dan dekontaminasi yang diperlukan, termasuk frekuensinya;
 - iii. harus ada pembersihan dan dekontaminasi yang sesuai di antara setiap *batch*; dan
 - iv. semua prosedur pembersihan dan dekontaminasi harus divalidasi.
 - d. penggunaan "sistem tertutup" untuk pengolahan dan untuk transfer bahan atau produk di antara peralatan pengolahan;
 - e. penggunaan penyangga udara dan kaskade tekanan untuk membatasi kontaminan potensial di udara dalam area tertentu;
 - f. pemanfaatan sistem sekali pakai;
 - g. tindakan terorganisasi lain yang sesuai, seperti:
 - i. dedikasi bagian tertentu pada peralatan (misal filter) untuk jenis produk tertentu dengan profil risiko tertentu;
 - ii. menggunakan pakaian pelindung khusus di dalam area di mana diolah produk dengan risiko kontaminasi tinggi;
 - iii. menerapkan tindakan yang memadai untuk menangani limbah, air bilasan yang terkontaminasi, dan pakaian kotor; dan
 - iv. membatasi pergerakan personel.

Validasi

43. Selama validasi proses, potensi terbatasnya jumlah jaringan/sel harus diperhitungkan. Strategi untuk memperoleh pengetahuan terhadap proses secara maksimal harus diterapkan. Studi validasi seharusnya dilakukan sesuai dengan prosedur yang ditetapkan. Hasil dan kesimpulan seharusnya dicatat, khususnya:

- a. Produk Terapi *Advanced* yang dibuat untuk eksplorasi, uji klinis fase awal (fase I dan fase I/II), agar divalidasi secara proporsional dengan pengetahuan dan risiko yang terkait dengan fase masing-masing. Semua proses aseptik dan sterilisasi serta inaktivasi atau penghilangan virus untuk Produk Terapi *Advanced* uji klinis dan Produk Terapi *Advanced* yang memiliki izin edar agar divalidasi. Efektivitas metode desinfeksi seharusnya dibuktikan. Untuk semua fase, prinsip-prinsip sebagaimana diuraikan dalam Aneks 6 Pembuatan Obat Uji Klinik seharusnya diterapkan.
- b. Untuk semua proses aseptik, simulasi proses aseptik seharusnya dilakukan sebagai bagian dari validasi awal dan diulang setiap enam bulan sesuai dengan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril. Dalam kasus produksi yang jarang (yaitu jika interval antara produksi dua *batch* lebih dari enam bulan tetapi kurang dari satu tahun), dapat diterima bahwa uji simulasi proses dilakukan sebelum pembuatan *batch* berikutnya. Dengan syarat, hasil uji simulasi proses tersedia sebelum dimulainya produksi. Setiap penyimpangan terhadap pendekatan ini perlu dijustifikasi dengan seksama oleh prinsip-prinsip MRM dengan mempertimbangkan semua aspek sifat produk, mutu produk dan keselamatan pasien.
- c. Jika Produk Terapi *Advanced* tidak diproduksi secara rutin (yaitu lebih dari satu tahun), simulasi proses aseptik seharusnya dilakukan setidaknya sebanyak tiga pengulangan (*triplicate*) sebelum dimulainya produksi, dengan melibatkan semua operator terkait. Prinsip-prinsip MRM seharusnya diterapkan sesuai dengan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril. Setiap penyimpangan terhadap pendekatan ini perlu dijustifikasi secara seksama menggunakan prinsip-prinsip MRM dengan mempertimbangkan semua aspek sifat produk, mutu produk dan keselamatan pasien.
- d. Penggunaan bahan pengganti selama validasi proses dapat diterima bila ada kekurangan bahan awal. Keterwakilan bahan awal pengganti harus dievaluasi, termasuk usia donor, penggunaan bahan dari donor yang sehat, sumber anatomis atau karakteristik lain yang berbeda.
- e. Jika memungkinkan, pertimbangan harus diberikan untuk melengkapi penggunaan bahan pengganti dengan sampel dari bahan awal aktual untuk aspek-aspek kunci dari proses pembuatan. Misal, dalam kasus Produk Terapi *Advanced* berdasarkan modifikasi sel, validasi proses mungkin terbatas pada modifikasi genetik itu sendiri. Aspek lain dapat divalidasi menggunakan tipe sel pengganti yang representatif.

Pengawasan tipe bahan yang berbeda termasuk bahan aktif Produk Terapi *Advanced*

44. Untuk persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan, hal-hal berikut ini dipersyaratkan:

Zat aktif Produk Terapi *Advanced*

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

aktif. Rantai pasokan dan catatan yang mampu telusur untuk setiap bahan aktif seharusnya tersedia dan disimpan oleh produsen Produk Terapi *Advanced*.

Bahan baku dan alat bantu proses

Sebelum menyiapkan proses pembuatan dan perubahan terhadap masing-masing bahan diterapkan, proses MRM seharusnya dilakukan untuk menilai risiko kontaminasi dari bahan yang relevan serta pengaruhnya terhadap seluruh proses pembuatan dan produk yang dihasilkan. Tindakan yang tepat seharusnya dilakukan untuk mengurangi risiko terhadap mutu bahan.

Bahan kontak langsung dengan Produk Terapi *Advanced* selama pembuatan dan penyimpanan

Semua bahan yang kontak langsung dengan Produk Terapi *Advanced* seharusnya memiliki mutu yang sesuai. Risiko kontaminasi mikrobiologi seharusnya dinilai terutama untuk sistem sekali pakai.

45. Hanya bahan yang telah diluluskan oleh bagian pengawasan mutu dan yang masih dalam masa kedaluwarsa atau tanggal pengujian ulang yang boleh digunakan. Bila hasil pengujian yang diperlukan tidak tersedia, penggunaan bahan untuk diolah harus mempertimbangkan risiko gagal dan dampak potensialnya pada *batch* lain yang harus dijelaskan dan dinilai berdasarkan prinsip MRM. Dalam kasus seperti itu, pelulusan produk jadi tergantung pada hasil yang memuaskan dari pengujian bahan awal tersebut.
46. Kualifikasi berkala pemasok (misal produsen dan distributor) terhadap semua bahan untuk memastikan bahwa mereka mematuhi persyaratan CPOB yang relevan seharusnya dilakukan. Apakah audit setempat perlu dilakukan pada bangunan dan fasilitas produsen atau distributor seharusnya ditentukan berdasarkan prinsip-prinsip MRM. Umumnya, audit perlu dilakukan terhadap pemasok semua bahan yang ditetapkan sebagai bahan kritis dalam proses pembuatan sesuai dengan profil risiko produknya (PRP).
47. Penerapan prinsip-prinsip MRM pada rantai pasokan secara keseluruhan merupakan bagian penting dari proses untuk memahami risiko terhadap mutu. Prinsip *quality by design* (QbD) sebagaimana dijelaskan dalam *ICH Q8 Guideline on Pharmaceutical Development* dapat diterapkan:
 - a. Pemegang izin edar seharusnya menetapkan komposisi bahan aktif Produk Terapi *Advanced*, bahan awal, bahan baku dan bahan lain seperti sistem sekali pakai, bahan pengemas primer dan bahan lain yang kontak langsung dengan produk selama pembuatan dengan menggunakan Profil Risiko Produk (*Product Risk Profiles/PRP*). PRP seharusnya digunakan untuk menjustifikasi tingkat pengawasan yang berlaku untuk bahan individu.
 - b. Menetapkan Profil Produk Target Mutu (*Quality Target Product Profile/QTPP*) dan menentukan Atribut Mutu Kritis (*Critical Quality Attributes/CQA*) dan Parameter Proses Kritis (*Critical Process Parameters/CP*) untuk Produk Terapi *Advanced* agar dapat menentukan PRP dengan tepat.

- c. Untuk setiap bahan yang digunakan, identifikasi risiko terhadap mutu, keamanan dan fungsinya, mulai dari sumbernya hingga penggabungannya ke dalam bentuk sediaan produk jadi. Hal-hal untuk dipertimbangkan seharusnya mencakup, tetapi tidak terbatas pada:
- i. ensefalopati spongiform menular;
 - ii. potensi kontaminasi virus;
 - iii. potensi kontaminasi mikrobiologi atau endotoksin/pirogen;
 - iv. secara umum, potensi adanya zat pengotor yang berasal dari bahan baku, atau yang dihasilkan sebagai bagian dari proses dan terbawa ke dalam produk;
 - v. jaminan sterilitas dari bahan yang diklaim steril;
 - vi. potensi adanya pengotor yang terbawa dari proses lain, karena tidak adanya peralatan dan/atau fasilitas khusus;
 - vii. pengendalian lingkungan dan kondisi penyimpanan/transportasi termasuk manajemen rantai dingin; jika sesuai dan
 - viii. stabilitas.
- d. Sehubungan dengan penggunaan dan fungsi masing-masing bahan, pertimbangkan hal-hal berikut:
- i. bentuk sediaan farmasi dan penggunaan produk Obat yang mengandung bahan tersebut;
 - ii. fungsi bahan dalam formulasi, dan untuk produk terapi gen dampak pada ekspresi gen bahan tersebut;
 - iii. tingkat di mana fungsi produk akhir tergantung dari bahan yang dinilai dan seberapa besar kemungkinannya untuk diawasi lebih lanjut ke dalam proses pembuatan (yaitu jika urutan gen salah, seberapa mudah hal ini dapat dideteksi dan diperbaiki atau jika produk terkontaminasi seberapa besar kemungkinan hal ini dapat dideteksi atau diperbaiki dalam proses pembuatan);
 - iv. waktu penyiapan bahan sehubungan dengan waktu pemberian produk akhir;
 - v. jumlah bahan yang kecil (5-50 mg) terutama implikasinya terhadap ukuran *batch* produk;
 - vi. setiap ditemukan cacat mutu/pemalsuan, baik secara global maupun di tingkat perusahaan lokal terkait dengan bahan tersebut;
 - vii. potensi atau diketahui adanya dampak terhadap CQA dan CPP Produk Terapi *Advanced*; dan
 - viii. faktor lain yang diidentifikasi atau diketahui relevan untuk menjamin keselamatan pasien.

- e. Dokumentasikan profil risiko sebagai rendah, sedang, atau tinggi berdasarkan penilaian di atas dan gunakan hasil ini untuk menentukan PRP. Atas dasar ini, pemegang izin edar seharusnya menetapkan dan mendokumentasikan unsur-unsur CPOB yang diperlukan untuk mengendalikan dan mempertahankan QTPP.
 - f. Setelah PRP dan CPOB yang sesuai telah ditetapkan, tinjauan risiko berkelanjutan seharusnya dilakukan melalui mekanisme seperti:
 - i. jumlah cacat yang terkait dengan *batch* masing-masing bahan yang diterima;
 - ii. jenis/tingkat keparahan cacat tersebut;
 - iii. pemantauan dan analisis tren mutu bahan;
 - iv. pengamatan tren atribut mutu produk Obat; hal ini akan tergantung pada sifat dan peran material; dan
 - v. perubahan tindakan terorganisasi atau tindakan prosedur atau teknis/proses yang terdeteksi pada produsen bahan.
 - g. Memasukkan PRP ke dalam persetujuan uji klinik atau izin edar sebagaimana berlaku.
 - h. QTPP, setelah disetujui dalam proses produksi oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan, seharusnya dapat memandu Industri Farmasi menentukan pengendalian mana yang penting dan mana yang dapat diabaikan. Industri Farmasi seharusnya memiliki strategi pengendalian yang menjustifikasi tingkat (parameter) pengujian bahan awal yang diterima.
48. Untuk menghindari kontaminasi dan meminimalkan variabilitas bahan, perhatian khusus harus diberikan. Spesifikasi yang terkait dengan produk (seperti yang ada di monografi farmakope, persetujuan uji klinik, atau izin edar), akan menentukan apakah dan pada tahap apa zat dan bahan dapat memiliki tingkat *bioburden* yang ditentukan atau perlu steril.
49. Bila sterilisasi akhir pada produk tidak memungkinkan dan kemampuan untuk menghilangkan produk sampingan mikrob terbatas, pengendalian dipersyaratkan untuk mutu bahan dan proses pembuatan aseptik dianggap lebih penting. Jika persetujuan uji klinik atau izin edar memperbolehkan jenis dan tingkat bioburden zat aktif Produk Terapi *Advanced*, strategi pengendalian seharusnya memuat cara mempertahankan dalam batas yang ditentukan.
50. Pemilihan, kualifikasi, persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan awal, bahan baku dan bahan yang kontak langsung dengan produk selama pembuatan dan penyimpanan (misal sistem sekali pakai) bersama dengan pengadaan dan penerimaannya seharusnya didokumentasikan sebagai bagian dari sistem mutu Industri Farmasi. Tingkat pengendalian seharusnya proporsional dengan risiko yang ditimbulkan oleh masing-masing bahan dengan mempertimbangkan sumbernya, proses pembuatan, kompleksitas rantai pasokan, dan penggunaan akhir bahan yang dimasukkan ke dalam Produk Terapi *Advanced*. Bukti pendukung untuk setiap persetujuan pemasok/bahan seharusnya dipelihara. Personel yang terlibat dalam aktivitas ini seharusnya memiliki pengetahuan terkini

tentang pemasok, rantai pasokan, dan risiko yang terkait. Jika memungkinkan, bahan-bahan ini seharusnya dibeli langsung dari produsen atau pemasok yang disetujui.

51. Untuk bahan awal yang berasal dari manusia, perjanjian antara produsen Produk Terapi *Advanced* (atau, jika sesuai, pemegang izin edar) dan pemasok (termasuk lembaga penyedia darah dan jaringan) seharusnya memuat ketentuan yang jelas mengenai transfer informasi. Secara khusus, hal ini seharusnya mencakup hasil pengujian yang dilakukan oleh pemasok, data ketertelusuran, dan transmisi informasi donor kesehatan yang mungkin tersedia setelah pasokan yang dapat berdampak pada mutu atau keamanan Produk Terapi *Advanced* yang dibuat. Ketentuan peraturan perundang-undangan yang dipersyaratkan sebagai bagian dari donasi dan pengadaan darah manusia dan komponen darah, sel progenitor hematopoietik, jaringan dan sel manusia untuk keperluan pembuatan harus dipatuhi.
52. Persyaratan mutu yang ditetapkan oleh Industri Farmasi dalam izin edar atau persetujuan uji klinik untuk bahan yang diklasifikasikan sebagai kritis selama proses MRM (menurut profil PRP) harus didiskusikan dan disepakati dengan pemasok selama siklus hidup produk. Aspek yang tepat dari produksi, pengujian dan pengawasan, termasuk penanganan, pelabelan, pengemasan dan persyaratan distribusi, keluhan, penarikan kembali dan prosedur penolakan harus didokumentasikan dalam perjanjian mutu formal.

Sel, Jaringan dan Darah yang Digunakan sebagai Bahan Awal

53. Donasi, pengadaan dan pengujian darah, jaringan dan sel manusia yang digunakan sebagai bahan awal Produk Terapi *Advanced* seharusnya sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - a. Pengadaan, donasi dan pengujian darah, sel dan jaringan diatur di beberapa negara. Lokasi pemasok tersebut harus memiliki persetujuan yang sesuai dari otoritas yang berwenang yang seharusnya diverifikasi sebagai bagian dari manajemen pemasok.
 - b. Untuk terapi sel, pemeliharaan proses aseptik mulai dari saat pengadaan sel melalui pengolahan sampai pemberian kembali kepada pasien seharusnya dipastikan.
 - c. Dimana sel atau jaringan manusia diimpor, harus memenuhi standar mutu dan keamanan nasional yang setara. Ketertelusuran dan pemberitahuan mengenai reaksi efek samping yang serius dan kejadian tidak diinginkan yang serius dapat diatur dalam ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - d. Terdapat beberapa contoh di mana pengolahan darah, jaringan dan sel yang digunakan sebagai bahan awal Produk Terapi *Advanced* akan dilakukan di lembaga penyedia darah atau jaringan. Hal ini hanya diperbolehkan jika diizinkan oleh ketentuan peraturan perundang-undangan (misal bahan akan dikompromikan dan pengolahan hanya melibatkan sedikit manipulasi).
 - e. Darah, jaringan dan sel diluluskan oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu pada lembaga penyedia darah atau jaringan sebelum dikirim ke

produsen Produk Terapi *Advanced*. Setelah itu, berlaku pengawasan bahan awal produk Obat seperti biasanya. Hasil pengujian terhadap semua jaringan/sel yang dipasok oleh lembaga penyedia jaringan seharusnya tersedia untuk industri produk Obat. Informasi tersebut harus digunakan untuk membuat keputusan mengenai pemisahan dan penyimpanan bahan yang sesuai. Dalam kasus di mana pembuatan harus dimulai sebelum menerima hasil pengujian dari lembaga penyedia jaringan, jaringan dan sel dapat dikirim ke industri produk Obat, asalkan tersedia pengendalian untuk mencegah kontaminasi silang dengan jaringan dan sel yang telah diluluskan oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu lembaga penyedia jaringan.

- f. Suatu perjanjian teknis yang secara jelas menguraikan tanggung jawab seharusnya tersedia pada semua pihak yang terlibat (misal produsen, penyedia jaringan, sponsor, pemegang izin edar).
- g. Pengangkutan darah, jaringan dan sel ke lokasi pembuatan harus dikendalikan dengan persetujuan tertulis antara pihak-pihak yang bertanggung jawab. Lokasi pembuatan seharusnya memiliki bukti dokumenter tentang kepatuhan terhadap kondisi penyimpanan dan pengangkutan yang ditentukan.
- h. Kelanjutan persyaratan ketertelusuran mulai dari lembaga penyedia jaringan sampai ke penerima, dan sebaliknya, termasuk bahan yang kontak dengan sel atau jaringan seharusnya dipertahankan.

Lot benih dan sistem bank sel

- 54. Sistem induk dan lot benih dari virus dan/atau bank sel harus tersedia jika produksi Produk Terapi *Advanced* alogenik melibatkan perbanyakan pada kultur sel, embrio atau hewan untuk mencegah penyimpangan sifat yang tidak diinginkan, akibat dari subkultur berulang.
- 55. Jumlah perbanyakan (penggandaan, pasase) antara lot benih atau bank sel, bahan aktif dan produk jadi harus konsisten dengan spesifikasi dalam persetujuan izin edar atau persetujuan uji klinik.
- 56. Sebagai bagian dari manajemen siklus hidup produk, pembentukan lot benih dan bank sel, termasuk generasi induk dan generasi kerja, serta pemeliharaan dan penyimpanan, seharusnya dilakukan di bawah kondisi CPOB yang sesuai. Hal ini seharusnya mencakup lingkungan yang dikendalikan dengan tepat untuk melindungi lot benih dan bank sel dan personel yang menanganinya. Selama pembuatan lot benih dan bank sel, seharusnya tidak ada bahan hidup atau menular lainnya (misal virus, lini sel) yang ditangani secara bersamaan di area yang sama atau oleh orang yang sama. Untuk semua tahap sebelum pembentukan benih induk atau generasi (pasase) bank sel, prinsip-prinsip CPOB dapat diterapkan. Untuk semua tahapan bank pra-induk, dokumentasi seharusnya tersedia untuk mendukung ketertelusuran. Semua masalah yang terkait dengan komponen yang digunakan selama pengembangan dengan dampak potensial pada keamanan produk (misal reagen asal biologis) dari sumber awal dan pengembangan genetik seharusnya didokumentasikan.
- 57. Setelah penetapan bank induk dan bank sel kerja serta lot benih induk dan benih kerja, prosedur karantina dan pelulusan seharusnya diikuti. Hal ini seharusnya mencakup karakterisasi yang memadai dan pengujian

kontaminan. Kesesuaian penggunaan yang berkelanjutan seharusnya ditunjukkan lebih lanjut oleh konsistensi karakteristik dan mutu *batch* produk yang berurutan. Bukti stabilitas dan pemulihan benih dan bank seharusnya didokumentasikan dan catatan seharusnya disimpan dengan cara yang memungkinkan untuk evaluasi tren.

58. Lot benih dan bank sel seharusnya disimpan dan digunakan sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko kontaminasi atau perubahan (misal disimpan dalam fase uap nitrogen cair dalam wadah tertutup). Langkah-langkah pengendalian untuk penyimpanan benih dan/atau sel yang berbeda di area atau peralatan yang sama seharusnya mencegah kecampurbauran dan mempertimbangkan sifat infeksius bahan untuk mencegah kontaminasi silang.
59. Produk Terapi *Advanced* berbasis sel sering dihasilkan dari stok sel yang diperoleh dari sejumlah pasase yang terbatas. Berbeda dengan sistem dua tingkat bank sel induk dan kerja, jumlah produksi yang berjalan dari stok sel dibatasi oleh jumlah alikuot yang diperoleh setelah ekspansi dan tidak mencakup seluruh siklus hidup produk. Perubahan stok sel harus tercantum dalam persetujuan izin edar/persetujuan uji klinik dan dengan demikian dicakup oleh protokol validasi dan komparabilitas, karena variabilitas antar donor dapat mengubah produk.
60. Wadah penyimpanan seharusnya disegel, diberi label dengan jelas dan disimpan pada suhu yang sesuai. Stok persediaan harus disimpan. Suhu penyimpanan dan, jika digunakan, kadar nitrogen cair seharusnya terus dipantau. Penyimpangan terhadap batas yang ditetapkan dan tindakan perbaikan dan pencegahan yang diambil seharusnya dicatat.
61. Lebih baik membagi stok dan menyimpan stok terbagi di lokasi yang berbeda untuk meminimalkan risiko kerugian total. Pengendalian di lokasi tersebut seharusnya memberikan jaminan yang diuraikan dalam paragraf sebelumnya.
62. Kondisi penyimpanan dan penanganan stok seharusnya dikelola menurut prosedur dan parameter yang sama. Wadah yang sudah dikeluarkan dari sistem manajemen lot benih/bank sel, tidak boleh dikembalikan ke persediaan.

BAB 7 PENGAWASAN MUTU

63. Pengawasan selama proses pada Produk Terapi *Advanced* sangat berperan untuk memastikan konsistensi mutu. Pengujian pengawasan selama proses harus dilakukan pada tahap produksi yang sesuai untuk mengendalikan kondisi-kondisi yang penting terhadap mutu produk jadi.

Umum

64. Penanggung Jawab Pengawasan Mutu bertanggung jawab atas pengendalian bahan aktif Produk Terapi *Advanced*, bahan awal, bahan baku dan bahan lain seperti bahan pengemas primer dan bahan lain yang kontak langsung dengan produk selama pembuatan serta alat kesehatan yang digunakan dalam kombinasi dengan Produk Terapi *Advanced*. Selanjutnya, Penanggung Jawab Pengawasan Mutu bertanggung jawab untuk mengawasi mutu Produk Terapi *Advanced* sepanjang seluruh tahap

pembuatan. Dilakukan verifikasi kecocokan antara bahan awal dan donor terhadap penerima.

65. Sampel seharusnya mewakili *batch* bahan atau produk dari mana sampel tersebut diambil. Sampel lain juga dapat diambil untuk memantau kondisi terburuk dari suatu proses (misal awal atau akhir proses). Rencana pengambilan sampel yang digunakan seharusnya dijustifikasi dengan tepat dan berdasarkan pendekatan manajemen risiko. Jenis sel tertentu (misal sel autologus yang digunakan dalam Produk Terapi *Advanced*) mungkin tersedia dalam jumlah terbatas dan, jika diizinkan dalam persetujuan uji klinik atau persetujuan izin edar, strategi pengujian yang dimodifikasi dan retensi sampel dapat dikembangkan dan didokumentasikan.
66. Wadah sampel seharusnya diberi label yang menunjukkan isinya, dengan nomor *batch*, tanggal pengambilan sampel dan wadah dari mana sampel diambil. Wadah sampel seharusnya dikelola untuk meminimalkan risiko ketercampurbauran dan untuk melindungi sampel dari kondisi penyimpanan yang merugikan. Jika wadah terlalu kecil, penggunaan kode tersamar yang memenuhi syarat atau cara lain yang memungkinkan akses ke informasi ini seharusnya dipertimbangkan.
67. Sesuai dengan persyaratan Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal, harus diambil sampel referensi dari *batch* bahan awal, bahan baku, bahan pengemas dan produk jadi. Sebagai prinsip umum, sampel referensi seharusnya berukuran cukup untuk memungkinkan pelaksanaan setidaknya dua kali pengujian penuh pada *batch* yang diperkirakan dalam persetujuan uji klinik atau persetujuan izin edar. Dalam hal proses berkelanjutan, dimana bahan aktif Produk Terapi *Advanced* akan segera diubah menjadi produk Obat Produk Terapi *Advanced*, hanya sampel referensi dari produk Obat Produk Terapi *Advanced* yang perlu diambil. Namun, pengambilan sampel referensi mungkin tidak selalu memadai karena kelangkaan bahan atau ukuran *batch* yang terbatas. Dalam kasus ini, pendekatan alternatif seharusnya dijustifikasi dan disahkan dalam persetujuan uji klinik/persetujuan izin edar terkait.
68. Sampel bahan awal seharusnya secara umum disimpan selama dua tahun setelah pelulusan *batch*. Namun, retensi sampel mungkin sulit karena kelangkaan bahan. Karena keterbatasan ini, dapat dijustifikasi untuk tidak menyimpan sampel referensi sel/jaringan yang digunakan sebagai bahan awal dalam kasus tertentu. Dalam kasus lain, di mana kelangkaan bahan juga menjadi perhatian, strategi pengambilan sampel dapat disesuaikan berdasarkan penilaian risiko dan dilakukan tindakan mitigasi yang tepat. Untuk kasus di mana bahan awal adalah sistem bank sel yang telah mapan, tidak perlu menyimpan vial bank sel khususnya untuk tujuan sampel referensi.
69. Sesuai dengan persyaratan Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal, sampel dari unit yang dikemas penuh (sampel retensi) harus disimpan per *batch* setidaknya satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa. Bila tidak memungkinkan untuk menyimpan sampel retensi, foto atau salinan label dapat diterima untuk dimasukkan dalam catatan *batch*.
70. Periode retensi yang lebih pendek seperti yang disebutkan pada angka 68 dan 69 dapat dibenarkan berdasarkan stabilitas dan umur simpan produk. Dalam kasus umur simpan yang pendek, industri seharusnya mempertimbangkan apakah retensi sampel dalam kondisi yang

memperpanjang umur simpan (seperti kriopreservasi) mewakili tujuan yang dimaksudkan. Misal, kriopreservasi sel segar dapat membuat sampel tidak memadai untuk tujuan karakterisasi tetapi sampel mungkin memadai untuk pengawasan sterilitas atau keamanan virus (volume sampel dapat dikurangi sesuai dengan tujuan yang dimaksudkan). Ketika penyimpanan sampel dianggap tidak memadai untuk tujuan yang dimaksudkan, industri seharusnya mempertimbangkan pendekatan alternatif yang dapat dibenarkan secara ilmiah.

Program stabilitas *on-going*

71. Protokol untuk program stabilitas yang sedang berjalan dapat berbeda dari studi awal stabilitas jangka panjang seperti yang disampaikan dalam dokumen izin edar asalkan hal ini dijustifikasi dan didokumentasikan dalam protokol (misal frekuensi pengujian atau saat perbaikan dengan kondisi yang sesuai). Studi stabilitas terhadap produk yang dilarutkan dan dicairkan dilakukan selama pengembangan produk dan tidak perlu dilakukan pada stabilitas *on-going*.

Pelulusan

72. Pada umumnya, *batch* Produk Terapi *Advanced* hanya boleh diluluskan untuk dijual atau dipasok ke pasar setelah diluluskan oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu. Spesifikasi pelulusan *batch* tidak terbatas pada hasil analitis (termasuk hasil di luar spesifikasi (HULS)). Sesuai dengan Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi angka 1.4 huruf p, Bab 2 Personalia angka 2.7 dan Bab 7 Pengawasan Mutu angka 7.56 Penanggung Jawab Pemastian Mutu seharusnya menilai mutu setiap *batch* dengan mempertimbangkan catatan pengolahan, hasil dari pemantauan lingkungan, pemantauan parameter proses, hasil analisis dan semua penyimpangan terhadap prosedur standar dan protokol. Sampai suatu *batch* diluluskan, *batch* seharusnya tetap berada di lokasi pembuatan atau dikirim dalam status karantina ke lokasi lain, yang telah disetujui dan diawasi dengan tepat dalam sistem mutu Industri Farmasi. Umumnya, produk jadi yang tidak memenuhi spesifikasi pelulusan seharusnya tidak diberikan kepada pasien kecuali jika ada justifikasi.
73. Untuk Produk Terapi *Advanced* dengan umur simpan yang pendek, di mana uji analitik yang ditetapkan mungkin tidak memungkinkan pelulusan *batch* sebelum pemberian produk, metode alternatif untuk memperoleh data yang setara seharusnya dipertimbangkan (misal metode mikrobiologi cepat).

Sertifikasi *batch* produk dengan masa simpan pendek yang dilakukan sebelum penyelesaian semua pengawasan mutu produk harus mendapatkan persetujuan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan.

- a. Harus ada strategi pengendalian yang sesuai, dibangun atas dasar pemahaman yang lebih baik tentang kinerja produk dan proses. Hal ini harus memperhitungkan pengendalian dan atribut bahan awal, bahan baku dan produk antara.
- b. Prosedur untuk sertifikasi *batch* seharusnya memberikan uraian yang tepat dan rinci tentang seluruh prosedur pelulusan, termasuk tanggung jawab semua personel yang terlibat dalam penilaian data produksi dan analitis.

- c. Prosedur sertifikasi *batch* dan pelulusan Produk Terapi *Advanced* dengan umur simpan pendek dapat dilakukan dalam dua tahap atau lebih:
 - i. Penilaian oleh personel yang bertanggung jawab terhadap catatan pengolahan *batch*, hasil pemantauan lingkungan (bila relevan) yang seharusnya mencakup kondisi produksi, semua penyimpangan dari prosedur standar dan protokol serta hasil analisis yang tersedia untuk ditinjau dalam penyiapan pelulusan awal oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu.
 - ii. Penilaian pengujian analisis akhir dan informasi lain yang tersedia untuk pelulusan akhir oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu. Prosedur seharusnya tersedia untuk menjelaskan tindakan yang akan diambil (termasuk hubungan dengan staf klinis) bila diperoleh hasil pengujian di luar spesifikasi. Kejadian tersebut seharusnya diselidiki secara penuh dan tindakan perbaikan dan pencegahan yang relevan diambil untuk mencegah terulangnya kembali.
- d. Peningkatan ketergantungan pada validasi proses seharusnya dipertimbangkan sebagai data pendukung untuk pelulusan *batch* jika tidak ada panel hasil analisis yang lengkap, bahkan dalam kasus Produk Terapi *Advanced* uji klinik.
- e. Penilaian yang berkesinambungan terhadap efektivitas sistem mutu farmasi harus dilakukan. Hal ini termasuk catatan yang disimpan dengan cara yang memungkinkan evaluasi tren.

BAB 9 KELUHAN DAN PENARIKAN PRODUK

PENARIKAN PRODUK DAN TINDAKAN PENGURANGAN RISIKO POTENSIAL LAIN

74. Jika informasi kesehatan donor baru tersedia setelah pengadaan dan hal itu akan mempengaruhi mutu produk maka prosedur look-back yang disetujui harus dimulai. Hal ini melibatkan analisis risiko dan kebutuhan akan tindakan perbaikan atau pencegahan.
75. Selain penarikan kembali, tindakan pengurangan risiko lainnya dapat dipertimbangkan untuk mengelola risiko yang ditimbulkan oleh cacat mutu, seperti transmisi informasi yang tepat kepada profesional kesehatan yang mungkin penting untuk produk di mana gangguan terhadap pengobatan yang terinterupsi bagi pasien menimbulkan risiko yang lebih tinggi daripada penggunaan produk yang ditarik.
Dalam kasus seperti itu, produsen perlu memberikan informasi kepada dokter yang merawat dan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan. Pemberitahuan cacat mutu, sinyal farmakovigilans, dan pemberitahuan lainnya juga seharusnya dikirim sebagaimana diatur dalam ketentuan peraturan perundang-undangan.
76. Untuk menguji ketangguhan prosedur penarikan kembali (atau pemberitahuan kepada profesional kesehatan) seharusnya dipertimbangkan untuk melakukan simulasi penarikan atau simulasi penyebaran informasi yang sesuai kepada profesional kesehatan. Evaluasi tersebut seharusnya mencakup baik dalam jam kerja maupun di luar jam kerja. Frekuensi simulasi penarikan (atau simulasi penyebaran informasi

yang sesuai kepada profesional kesehatan) seharusnya dijustifikasi oleh Industri Farmasi dengan mempertimbangkan faktor-faktor yang mungkin dapat menimbulkan risiko yang didapat dari data pengembangan produk dan kompleksitas pasokan. Untuk produk yang mendapatkan izin edar, simulasi tahunan dianjurkan kecuali jika ada justifikasi.

BAB 10 DOKUMENTASI

Spesifikasi

77. Spesifikasi bahan awal dan bahan baku Produk Terapi *Advanced* dapat memerlukan dokumentasi tambahan mengenai sumber, asal, rantai distribusi, metode pembuatan dan pengawasan yang diterapkan, untuk memastikan tingkat pengendalian dan pengawasan yang sesuai termasuk mutu mikrobiologi.
78. Beberapa produk mungkin mempersyaratkan definisi spesifik mengenai bahan yang membentuk suatu *batch*.

Ketertelusuran

79. Apabila sel dan jaringan manusia digunakan, ketertelusuran penuh dipersyaratkan mulai dari bahan awal dan baku baku, termasuk seluruh bahan yang kontak dengan sel dan jaringan melalui konfirmasi penerimaan produk pada titik penggunaan dengan mempertahankan privasi individu dan kerahasiaan informasi terkait kesehatan, berdasarkan ketentuan peraturan perundang-undangan.
80. Untuk bahan awal yang berasal dari manusia, identifikasi pemasok dan lingkungan anatomi asal sel/jaringan/virus (atau, jika sesuai, identifikasi galur sel, bank sel induk, lot benih) seharusnya diuraikan.
81. Seharusnya dibangun suatu sistem yang memungkinkan untuk pelacakan dua arah sel/jaringan yang terkandung di dalam Produk Terapi *Advanced* mulai dari titik pengambilan, pembuatan, hingga pengiriman produk akhir ke penerima. Sistem ini dapat secara manual atau otomatis. Sistem ini seharusnya digunakan sepanjang siklus hidup pembuatan mencakup uji klinik dan *batch* komersial.
82. Catatan yang mampu telusur seharusnya disimpan sebagai dokumen yang dapat diaudit dan secara jelas terkait dengan catatan *batch* yang relevan. Sistem penyimpanan seharusnya menjamin data yang mampu telusur dan mudah diakses, dalam hal terjadi kejadian tidak diinginkan pada pasien.
83. Catatan mampu telusur untuk produk berbasis sel dan jaringan dan Produk Terapi *Advanced* yang dibuat sesuai individu harus disimpan selama 30 (tiga puluh) tahun setelah tanggal kedaluwarsa produk kecuali jika disebutkan lain dalam persetujuan izin edar/persetujuan uji klinik atau ketentuan peraturan perundang-undangan. Pemeliharaan utama seharusnya dilakukan untuk menjaga ketertelusuran produk. Persyaratan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan terkait dengan persyaratan ketertelusuran dan pemberitahuan kejadian dan reaksi efek samping yang serius diterapkan pada komponen darah saat digunakan sebagai bahan awal atau bahan baku dalam proses pembuatan produk Obat. Sel manusia termasuk sel hematopoetik harus memenuhi prinsip-

prinsip yang tercantum dalam ketentuan peraturan perundang-undangan terkait ketertelusuran.

84. Apabila sel xenogenik digunakan sebagai bahan awal Produk Terapi *Advanced*, informasi identifikasi donor hewan yang diperbolehkan seharusnya disimpan selama 30 (tiga puluh) tahun kecuali jika disebutkan lain di dalam persetujuan izin edar/persetujuan uji klinik atau ketentuan peraturan perundang-undangan.

BAB 11 KEGIATAN ALIH DAYA

LAIN-LAIN

85. Pengumpulan bahan awal dan pengujian yang sangat terspesialisasi (misal pengujian kariotipe, pengurutan eksom) dapat dialihdayakan ke pihak ketiga yang tidak berlisensi CPOB dengan ketentuan:
 - a. ada alasan dan justifikasi di dalam sistem mutu;
 - b. pemberi kontrak bertanggung jawab untuk memastikan bahwa penerima kontrak menerapkan tingkat sistem mutu yang setara dengan CPOB; tingkat risiko terhadap produk dan kegiatan yang dilakukan dikaji dengan menggunakan prinsip-prinsip Manajemen Risiko Mutu; dan
 - c. bahwa kualifikasi/validasi secara proporsional yang sesuai dilakukan (dengan mengacu pada Bab 12 Kualifikasi dan Validasi dan Aneks 13 Manajemen Risiko Mutu) untuk menunjukkan bahwa kegiatan tersebut tidak merugikan mutu produk yang dibuat.

BAGIAN B: STANDAR SPESIFIK UNTUK JENIS-JENIS PRODUK TERTENTU

B1. PRODUK YANG BERASAL DARI HEWAN

Standar ini berlaku untuk bahan hewani, yang mencakup bahan dari sarana seperti rumah potong hewan. Karena rantai pasokan bisa sangat luas dan kompleks, pengawasan berbasis pada prinsip-prinsip MRM perlu diterapkan, lihat juga persyaratan yang sesuai monografi farmakope, termasuk kebutuhan untuk pengujian khusus pada tahap yang ditentukan. Dokumentasi untuk menunjukkan ketertelusuran rantai pasokan dan peran yang jelas dari partisipan dalam rantai pasokan, biasanya termasuk peta proses yang cukup rinci dan terkini, seharusnya tersedia.

1. Program pemantauan seharusnya tersedia untuk penyakit hewan yang berisiko pada kesehatan manusia. Industri harus memperhitungkan laporan dari sumber terpercaya tentang prevalensi penyakit nasional ketika menyusun penilaian risiko dan faktor-faktor mitigasinya. Hal ini seharusnya dilengkapi dengan informasi tentang program pemantauan dan pengendalian kesehatan di tingkat nasional dan sumber lokal dimana hewan diambil (misal peternakan atau penggemukan) dan tindakan pengendalian yang dilakukan selama transportasi ke rumah potong hewan.
2. Langkah-langkah pengendalian terhadap bahan awal dan bahan baku di sarana seperti rumah potong hewan seharusnya mencakup unsur-

unsur yang sesuai dari Sistem Manajemen Mutu untuk memastikan tingkat pelatihan operator yang memuaskan, ketertelusuran bahan, pengawasan dan konsistensi. Langkah-langkah ini dapat diambil dari sumber di luar standar CPOB tetapi seharusnya ditunjukkan untuk memberikan tingkat pengawasan yang setara. Bahan awal *xenogenik* seharusnya mematuhi ketentuan peraturan perundang-undangan lainnya.

3. Langkah-langkah pengendalian terhadap bahan awal atau bahan baku seharusnya tersedia, yang mencegah intervensi, yang dapat mempengaruhi mutu bahan, atau yang setidaknya memberikan bukti kegiatan tersebut, selama perkembangannya melalui pembuatan dan rantai pasokan. Ini termasuk pergerakan bahan antar lokasi pengumpulan awal, pemurnian sebagian dan akhir, lokasi penyimpanan dan distributor. Rincian pengaturan tersebut seharusnya dicatat dalam sistem yang mampu telusur dan setiap pelanggaran yang dicatat, diselidiki dan diambil tindakan.
4. Audit rutin pemasok bahan awal atau bahan baku seharusnya dilakukan untuk memverifikasi kepatuhan terhadap pengendalian bahan pada berbagai tahap yang berbeda pada pembuatan. Masalah harus diselidiki sampai kedalaman yang sesuai dengan signifikansinya, dimana dokumentasi secara lengkap harus tersedia termasuk untuk memastikan tindakan perbaikan dan pencegahan yang efektif telah dilakukan.
5. Sel, jaringan dan organ yang dimaksudkan untuk pembuatan produk Obat berbasis sel *xenogenik* seharusnya diperoleh hanya dari hewan yang telah dibiakkan di penangkaran dan dikarantina khusus untuk tujuan ini dan dalam keadaan apapun sel, jaringan dan organ dari hewan liar atau dari rumah potong hewan tidak boleh digunakan. Jaringan hewan indukan juga tidak boleh digunakan. Status kesehatan hewan seharusnya dipantau dan didokumentasikan.

B2. PRODUK OBAT TERAPI GEN

Ada beberapa jenis produk terapi gen. Produk Obat terapi gen sintetis berada dalam ruang lingkup standar pada bagian ini. Untuk produk terapi gen berbasis sel, beberapa aspek standar pada bagian B3 juga dapat diterapkan.

1. Pembuatan dan pengujian produk Obat terapi gen menimbulkan masalah khusus terkait keamanan dan mutu produk akhir dan masalah keamanan bagi resipien dan staf. Suatu pendekatan berbasis risiko untuk operator, lingkungan dan keselamatan pasien dan penerapan pengendalian berdasarkan kelas bahaya biologis seharusnya diterapkan. Persyaratan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan dan, jika berlaku, langkah-langkah keamanan internasional seharusnya diterapkan.
2. Deskripsi produksi vektor virus dan non-virus, asam nukleat (mis. plasmid, DNA linier, mRNA, siRNA) dan sel rekayasa genetika seharusnya tersedia cukup rinci untuk menjamin ketertelusuran produk dari bahan awal (plasmid, gen yang diinginkan dan *regulatory sequences*, bank sel, dan stok vektor virus atau non-virus) sampai produk jadi.

3. Pertimbangan berikut berlaku untuk transfer gen *ex-vivo* ke sel resipien:
 - a. Persyaratan ketertelusuran harus dipertahankan (lihat angka 79 sampai 84).
 - b. Seharusnya tersedia uraian *batch* yang jelas, mulai dari sumber sel hingga wadah produk akhir (lihat angka 78).
 - c. Untuk produk yang menggunakan cara non-biologis untuk memasukkan gen, sifat fisiko-kimia seharusnya didokumentasikan dan diuji.
 - d. Meskipun vektor yang digunakan untuk manipulasi sel tidak akan menjadi bagian dari produk akhir, semua proses awal (misal desain hingga konstruksi untuk pembuatan plasmid, serta pembentukan bank sel) pada pembuatan vektor virus dianggap kritis dan mutunya perlu dikendalikan. Bila pembuatan vektor virus tidak dimungkinkan mengikuti CPOB secara penuh, standar mutu (“prinsip CPOB”) harus diterapkan dalam pembuatan.

Pembuatan Vektor Virus dan Plasmid Mengikuti Prinsip CPOB

4. Aneks ini dan unsur-unsur Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik dapat dipertimbangkan untuk pembuatan vektor virus dan plasmid jika sesuai (lihat contoh abu-abu muda pada Tabel 1). Produsen vektor virus dan plasmid seharusnya memiliki sistem manajemen mutu yang memungkinkan mereka untuk menerapkan bagian dari standar yang paling relevan untuk memastikan mutu bahan awal dengan memperhatikan risiko yang relevan untuk mutu, keamanan dan khasiat produk jadi.
5. Produsen Produk Terapi *Advanced* bertanggung jawab atas mutu vektor virus dan plasmid yang digunakan sebagai bahan awal. Perhatian khusus seharusnya diberikan pada persyaratan yang dijelaskan dalam angka 47 sampai 52 pada aneks ini.
 - a. Produsen Produk Terapi *Advanced* seharusnya mengikuti persyaratan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan dan menerapkan MRM untuk mempertimbangkan risiko yang ditimbulkan oleh vektor terhadap keamanan dan mutu Produk Terapi *Advanced* untuk menjustifikasi bagian mana pada aneks ini dan unsur-unsur dalam Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik berlaku untuk pembuatan dan pengujian vektor virus dan plasmid. Sebagai hasilnya, seharusnya diterapkan proses pembuatan yang ditetapkan dan dikendalikan.
 - b. Standar mutu yang memadai seharusnya diterapkan untuk pembuatan plasmid yang digunakan untuk pembentukan vektor atau tahap awal mRNAGTMP (lihat Tabel 1). Desain hingga konstruksi preparasi asam nukleat (plasmid) dengan metode biologi molekuler dan *in silico* dipertimbangkan di bawah lingkup penelitian dan pengembangan dan oleh karena itu tidak menjadi bagian dari masing-masing Aneks.
 - c. Ketentuan yang relevan dalam Aneks 1 Pembuatan Produk Steril juga berlaku. Industri Farmasi seharusnya menjustifikasi tingkat penerapan menggunakan MRM. Secara umum, produk yang dapat disterilkan secara filtrasi seharusnya mengikuti bagian yang

relevan dalam Aneks 1 Pembuatan Produk Steril, jika tidak maka ketentuan pembuatan secara aseptik seharusnya diikuti.

6. Jika pembuatan vektor dialihdayakan, produsen Produk Terapi *Advanced* harus menilai risiko yang ditimbulkan oleh vektor terhadap mutu dan keamanan Produk Terapi *Advanced* dan dengan demikian memilih pemasok vektor yang sesuai yang mampu memenuhi persyaratan CPOB. Bagian yang sesuai dalam aneks ini dan unsur-unsur dalam Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik yang relevan untuk produk tertentu harus ditetapkan dalam perjanjian antara produsen Produk Terapi *Advanced* dan produsen vektor mencakup aspek-aspek yang relevan (misal manajemen mutu, dokumentasi, bahan baku, bank sel, produksi, pengujian dan pengawasan, penyimpanan, dan aspek lain pada penanganan dan distribusi, sebagaimana mestinya). Selain itu produsen vektor harus menjadi bagian dari program kualifikasi vendor produsen Produk Terapi *Advanced*. Tingkat pengawasan dan pengujian lebih lanjut oleh produsen Produk Terapi *Advanced* harus dilakukan sebanding dengan risiko yang ditimbulkan oleh masing-masing bahan.

B3.PRODUK TERAPI BERBASIS SEL SOMATIK MANUSIA DAN XENOGENIK DAN REKAYASA JARINGAN DAN PRODUK TERAPI *ADVANCED* KOMBINASI

Untuk produk berbasis sel rekayasa genetika yang tidak diklasifikasikan sebagai produk Obat terapi gen, beberapa aspek standar dalam Bagian B2 mungkin berlaku.

1. Dalam pembuatan produk yang melibatkan sel manusia atau sel xenogenik perhatian khusus seharusnya diberikan pada persyaratan ketertelusuran (lihat angka 79 sampai 84) dan definisi *batch* (lihat angka 78).
2. Sumber resmi produk seluler, biomolekul, biomaterial, perancah (*scaffolds*), matriks, dan bahan lain yang berlisensi produk Obat atau perangkat medis harus digunakan jika tersedia.
3. Selama siklus hidup produk di mana perangkat termasuk perangkat yang dibuat sesuai pesanan, serta digabungkan sebagai bagian dari produk, maka perjanjian mutu yang sesuai harus dibuat antara produsen dan pemasok perangkat untuk memastikan mutu perangkat yang konsisten.

ANEKS 2B

PEMBUATAN BAHAN AKTIF BIOLOGIS DAN PRODUK BIOLOGI

RUANG LINGKUP

Metode yang digunakan dalam pembuatan bahan aktif biologis dan produk biologi adalah faktor kritis dalam penyusunan pengawasan regulatori yang tepat. Oleh sebab itu, bahan aktif biologis dan produk Obat dapat dibedakan berdasarkan cara pembuatannya. Aneks ini memberikan standar mengenai berbagai bahan aktif dan produk Obat yang ditetapkan sebagai bahan aktif biologis dan produk biologi kecuali Produk Terapi *Advanced*. Produsen Produk Terapi *Advanced* seharusnya merujuk pada Aneks 2A Pembuatan Produk Terapi *Advanced* (*Advanced Therapy Medicinal Product*).

Aneks ini dibagi menjadi dua bagian utama:

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

Aneks ini, bersama dengan beberapa aneks lain memberikan standar yang melengkapi baik bagian utama standar 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 standar utama yang digunakan yaitu Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik. Standar untuk tahap pembuatan produk biologi berikut tertera pada bagian utama standar CPOB.
- b. Jenis produk – Aneks ini memberikan standar tentang berbagai produk Obat yang ditetapkan sebagai produk biologi dengan pengecualian Produk Terapi *Advanced*.

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 seharusnya juga dipahami bahwa sesuai dengan dengan tabel serupa yang tertera pada Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik, tingkat persyaratan CPOB dalam pembuatan bahan aktif biologis akan meningkat dari tahap awal menuju tahap selanjutnya, tetapi prinsip CPOB seharusnya selalu dipatuhi. Pemasukan beberapa tahap awal pembuatan dalam ruang lingkup aneks ini tidak berarti bahwa tahap tersebut akan secara rutin diperiksa oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Antibiotik tidak ditetapkan atau dimasukkan sebagai produk biologi, namun di mana dilakukan tahap biologis dalam proses pembuatan, standar dalam aneks ini seharusnya digunakan. Standar untuk produk Obat yang berasal dari fraksionasi plasma atau darah manusia dicakup dalam Aneks 5 Pembuatan Produk dari Darah atau Plasma Manusia sementara standar untuk produk tanaman nontransgenik diatur dalam ketentuan peraturan perundang-

undangan terkait.

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

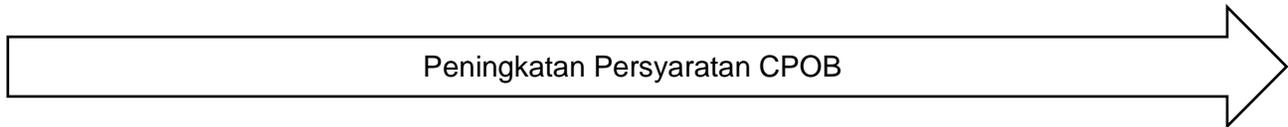
- a. Jaringan dan sel yang digunakan sebagai bahan awal untuk produk Obat, donasi, pengadaan, pengujian, pengolahan, pengawetan, penyimpanan dan distribusi jaringan dan sel manusia dan sel dari jaringan dan sel diatur oleh ketentuan peraturan perundang-undangan. Jaringan dan sel tersebut dapat menghasilkan beberapa bahan aktif biologis untuk beberapa Obat produk biologi dalam ruang lingkup aneks ini dimana CPOB dan peraturan perundang-undangan yang lain diterapkan.
- b. Darah atau komponen darah digunakan sebagai bahan awal untuk produk Obat, persyaratan teknis untuk pemilihan donor, pengambilan, pengujian, pengolahan, penyimpanan, dan distribusi darah dan komponen darah manusia mengacu pada ketentuan peraturan perundang-undangan.

Selain itu, pembuatan dan pengendalian organisme hasil rekayasa genetika harus mematuhi ketentuan peraturan perundang-undangan. Pengungkungan yang tepat seharusnya ditetapkan dan dipelihara pada fasilitas yang menangani mikroorganisme hasil rekayasa genetika. Tingkat keselamatan biologis (*Biosafety Level/BSL*) yang sesuai termasuk tindakan untuk pencegahan kontaminasi silang seharusnya mengikuti ketentuan peraturan perundang-undangan, sehingga tidak terjadi pertentangan antara persyaratan CPOB dan persyaratan terkait BSL.

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

Jenis dan sumber bahan	Contoh produk	Penerapan aneks ini dalam tahap pembuatan ditunjukkan dalam kotak abu-abu			
1. Sumber hewan atau tanaman: non-transgenik	Heparin, insulin, enzim, protein, ekstrak alergen, immunosera	Pengambilan tanaman, organ, bahan atau cairan ³	Pemotongan, pencampuran, dan/atau pengolahan awal	Isolasi dan pemurnian	Formulasi, pengisian
2. Virus atau bakteri/fermentasi/kultur sel	Vaksin bakteri atau virus: enzim, protein	Pembentukan dan pemeliharaan BSI ⁴ , BSK, BVI, BVK	Kultur sel dan/atau fermentasi	Inaktivasi jika memungkinkan, isolasi dan pemurnian	Formulasi, pengisian
3. Fermentasi bioteknologi/kultur sel	Produk rekombinan, MAb, alergen, vaksin	Pengadaan dan perawatan BSI ⁴ , BSK, BVI, LBK	Kultur sel dan/atau fermentasi	Isolasi, pemurnian, modifikasi	Formulasi, pengisian
4. Sumber hewan: transgenik	Protein rekombinan	Bank transgenik induk dan bank transgenik kerja	Pengambilan, pemotongan, pencampuran, dan/atau pengolahan awal	Isolasi, pemurnian, dan modifikasi	Formulasi, pengisian
5. Sumber tanaman: transgenik	Protein rekombinan, vaksin, alergen	Bank transgenik induk dan bank transgenik kerja	Penanaman, panen	Ekstraksi awal, isolasi, pemurnian, modifikasi	Formulasi, pengisian
6. Sumber manusia	Enzim turunan urin, hormon	Pengambilan cairan ⁶	Pencampuran, dan/atau	Isolasi dan pemurnian	Formulasi, pengisian

			pengolahan awal		
7. Sumber manusia	Produk berasal dari sel dan jaringan, tidak diklasifikasikan sebagai Produk Terapi <i>Advanced</i>	Donasi, pengadaan dan pengujian sel/jaringan awal	Pengolahan awal, isolasi dan pemurnian	Isolasi sel, pemurnian, 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 aktif biologis dan produk biologi melibatkan proses dan bahan aktif biologis, 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 seharusnya prinsip tersebut digunakan untuk mengembangkan strategi pengendalian pada semua tahap pembuatan demi meminimalkan variabilitas dan mengurangi potensi kontaminasi dan kontaminasi silang.

Dikarenakan bahan dan kondisi pengolahan yang digunakan dalam proses kultivasi dirancang untuk menyediakan kondisi bagi pertumbuhan sel dan mikroorganisme spesifik, hal ini memberikan peluang bagi kontaminan mikrob asing untuk tumbuh. Selain itu, beberapa produk mungkin terbatas kemampuannya untuk bertahan terhadap berbagai teknik pemurnian, terutama yang dirancang untuk menonaktifkan atau menghilangkan kontaminan virus. Desain proses, peralatan, fasilitas, sarana penunjang, kondisi penyiapan dan penambahan dapar dan reagen, pengambilan sampel dan pelatihan operator merupakan pertimbangan utama untuk meminimalkan kejadian kontaminasi tersebut.

Spesifikasi produk (seperti yang ada di dalam monografi farmakope, persetujuan uji klinik, dan persetujuan izin edar) akan menentukan apa dan sampai tahap mana zat dan bahan dapat memiliki tingkat *bioburden* tertentu atau harus steril. Demikian juga, pembuatan harus konsisten dengan spesifikasi lain yang ditetapkan dalam persetujuan uji klinik atau persetujuan izin edar (misal jumlah generasi (penggandaan, pasase) antara lot benih atau bank sel).

Untuk bahan biologi yang tidak dapat disterilkan (misal dengan penyaringan), pengolahan harus dilakukan secara aseptik untuk meminimalkan masuknya kontaminan. Dalam hal ini, harus dipertimbangkan referensi dokumen lain terkait validasi terhadap metode pembuatan khusus, misal penghilangan atau inaktivasi virus. Penerapan pengendalian dan pemantauan lingkungan yang sesuai dan, jika memungkinkan, sistem pembersihan dan sterilisasi *in-situ* bersama dengan penggunaan sistem tertutup, dapat secara signifikan mengurangi risiko kontaminasi yang tidak disengaja 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 aktif biologis dan produk biologi.

Produk biologi yang mengandung jaringan atau sel manusia tertentu harus mematuhi ketentuan peraturan perundang-undangan pada tahap donasi, pengadaan dan pengujian. Pengambilan dan pengujian bahan ini harus dilakukan sesuai dengan sistem mutu yang tepat dan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Selain itu, peraturan perundang-undangan 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 ketentuan peraturan perundang-undangan.

Bahan aktif biologis dan produk biologi harus mematuhi standar yang berlaku untuk meminimalkan risiko penularan agen spongiform ensefali hewan melalui produk Obat manusia dan hewan.

BAGIAN A. STANDAR UMUM

PERSONALIA

1. Personel (termasuk mereka yang terkait dengan pembersihan, pemeliharaan atau pengawasan mutu) yang bekerja di area di mana bahan aktif biologis dan produk biologi diproduksi dan diuji seharusnya menerima pelatihan, dan pelatihan ulang berkala, khusus untuk produk yang dibuat dan untuk tugas yang diberikan kepada mereka, termasuk setiap tindakan keamanan tertentu untuk melindungi produk, personel, dan lingkungan.
2. Personel yang bertanggung jawab dalam produksi dan pengawasan seharusnya 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.
3. Untuk keamanan produk, status kesehatan personel seharusnya dipertimbangkan dengan saksama. Jika diperlukan, personel yang terlibat dalam produksi, pemeliharaan, pengujian dan penanganan hewan (dan inspeksi) seharusnya divaksinasi dengan vaksin spesifik yang sesuai dan diperiksa kesehatannya secara reguler.
4. Personel yang mengalami perubahan status kesehatan yang dapat merugikan mutu produk, seharusnya dilarang bekerja di area produksi dan catatannya disimpan dengan baik. Produksi vaksin BCG dan produk tuberkulin seharusnya dibatasi pada petugas yang secara reguler dipantau status imunologi atau pemeriksaan sinar X paru-paru. Pemantauan kesehatan personel seharusnya mempertimbangkan risiko, saran medis seharusnya diberikan kepada personel yang terlibat dengan organisme berbahaya.
5. Di mana diperlukan untuk meminimalkan peluang kontaminasi silang, pembatasan pergerakan semua personel (termasuk personel pengawasan mutu, pemeliharaan dan pembersihan) harus dikendalikan berdasarkan prinsip-prinsip MRM. Pada prinsipnya, personel dari area paparan mikroorganisme hidup, organisme hasil rekayasa genetika, racun atau

hewan tidak boleh memasuki area produk lain, produk tidak aktif atau organisme yang berbeda ditangani. Jika hal ini tidak dapat dihindari, tindakan pengendalian kontaminasi seharusnya didasarkan pada prinsip MRM.

BANGUNAN, FASILITAS DAN PERALATAN

6. Sebagai bagian dari strategi pengendalian, tingkat pengendalian lingkungan terhadap kontaminasi partikulat dan mikroba pada bangunan dan fasilitas produksi seharusnya disesuaikan dengan produk dan tahap produksi, dengan mempertimbangkan tingkat potensi kontaminasi bahan awal dan risiko terhadap produk. Program pemantauan mikroba lingkungan seharusnya dilengkapi dengan metode untuk mendeteksi keberadaan mikroorganisme tertentu (misal organisme inang, ragi, kapang, anaerob, dll.) yang ditunjukkan oleh prinsip-prinsip MRM.
7. Proses dan klasifikasi lingkungan pada fasilitas pembuatan dan penyimpanan seharusnya 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 penting dilakukan dibandingkan deteksi dan penghilangan kontaminasi. Apabila proses tidak tertutup sehingga terjadi paparan produk terhadap lingkungan sekitar (misal pada saat penambahan eksipien, media, dapar, gas) tindakan pencegahan kontaminasi seharusnya tersedia, termasuk pengendalian teknik dan lingkungan berdasarkan prinsip MRM. Prinsip MRM tersebut seharusnya juga memperhitungkan prinsip dan persyaratan yang sesuai dengan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril pada saat pemilihan kaskade klasifikasi lingkungan dan pengendalian lain yang berhubungan.
8. Area produksi terdedikasi seharusnya digunakan untuk penanganan sel hidup. Area produksi terdedikasi seharusnya digunakan untuk pembuatan organisme patogen (misal BSL 3 atau 4).
9. 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 agen adventitious (misal patogenisitas, kemampuan deteksi, ketahanan, dan kerentanan terhadap inaktivasi) dalam fasilitas yang sama.
 - b. Di mana proses produksi dapat dicirikan dengan adanya beberapa *batch* 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 seharusnya menjadi bahan pertimbangan dalam keberterimaan hasil kerja selama proses pengembangan strategi pengendalian.
 - c. Organisme hidup dan spora agar dicegah untuk memasuki area atau peralatan yang tidak terkait dengan penanganan terhadap seluruh alur yang berpotensi untuk kontaminasi silang dan penggunaan komponen sekali pakai dan tindakan teknik seperti sistem tertutup.

- d. Tindakan pengendalian untuk menghilangkan organisme dan spora sebelum pembuatan produk berikutnya seharusnya tersedia. Tindakan pengendalian tersebut seharusnya juga memperhitungkan sistem HVAC. Pembersihan dan dekontaminasi untuk menghilangkan organisme dan spora seharusnya divalidasi.
 - e. Pemantauan lingkungan yang spesifik untuk mikro-organisme yang diproduksi, dimana mikroorganisme dapat tahan dalam lingkungan pembuatan dan jika metode tersedia, dilakukan di area yang berdekatan selama pembuatan dan setelah selesai pembersihan dan dekontaminasi. Perhatian juga seharusnya diberikan pada risiko yang timbul akibat penggunaan peralatan pemantauan tertentu (misal alat pemantauan partikel udara) di area di mana dilakukan penanganan organisme hidup dan/atau organisme pembentuk spora.
 - f. Produk, peralatan, peralatan pendukung (misal untuk kalibrasi dan validasi) serta bahan sekali pakai hanya boleh dipindahkan di dalam dan dipindahkan dari area tersebut sedemikian rupa sehingga mencegah kontaminasi ke area lain, produk lain dan tahap produk yang berbeda (misal mencegah kontaminasi produk inaktivasi atau toksoid dengan produk non-inaktivasi).
 - g. Proses pembuatan berbasis kampanye.
10. Untuk kegiatan penyelesaian (setelah pengemasan primer), kebutuhan terhadap fasilitas tersendiri akan bergantung pada pertimbangan di atas dan pertimbangan tambahan seperti kebutuhan spesifik dari produk biologi dan karakteristik produk lainnya, termasuk produk non-biologi pada fasilitas yang sama. 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.
 11. Tindakan dan prosedur yang diperlukan untuk pengungkungan (yaitu keamanan lingkungan dan operator) seharusnya tidak boleh bertentangan dengan keamanan produk.
 12. Unit pengendali udara seharusnya dirancang, dibangun dan dipelihara untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang antara area pembuatan yang berbeda dan mungkin diperlukan unit pengendali udara khusus untuk suatu area. Pertimbangan, berdasarkan prinsip-prinsip MRM, jika dibutuhkan tersedia untuk penggunaan sistem udara *single pass*.
 13. Area bertekanan positif seharusnya digunakan untuk memproses produk steril, tetapi tekanan negatif di area tertentu pada titik paparan patogen dapat diterima karena alasan pengungkungan. Jika area bertekanan negatif atau BSC digunakan untuk pengolahan aseptik bahan dengan risiko tertentu (misal patogen), area tersebut seharusnya dikelilingi oleh zona bersih bertekanan positif dengan kelas yang sesuai. Kaskade tekanan seharusnya ditetapkan dengan jelas dan terus dipantau dengan pengaturan alarm yang sesuai.
 14. Peralatan yang digunakan selama penanganan organisme dan sel hidup, termasuk untuk pengambilan sampel, seharusnya didesain untuk mencegah kontaminasi selama pengolahan.

15. Pengungkungan primer seharusnya dirancang dan diuji secara berkala untuk memastikan pencegahan lolosnya agen biologi ke dalam lingkungan kerja secara langsung.
16. Penggunaan sistem "pembersihan di tempat" ('sterilisasi di tempat') seharusnya digunakan jika memungkinkan. Katup pada tangki fermentasi seharusnya dapat disterilisasi dengan uap air secara sempurna.
17. Filter ventilasi udara seharusnya hidrofobik dan jangka waktu pemakaiannya divalidasi dalam rentang waktu yang terjadwal dengan pengujian integritas pada interval yang sesuai berdasarkan prinsip MRM yang tepat.
18. Sistem drainase harus dirancang sehingga limbah dapat dinetralkan atau didekontaminasi secara efektif untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang. Hal tersebut harus mematuhi ketentuan peraturan perundang-undangan untuk meminimalkan risiko kontaminasi lingkungan luar sesuai dengan risiko yang terkait dengan sifat *biohazard* dari bahan limbah.
19. Karena keanekaragaman produk biologi atau variabilitas proses pembuatan, beberapa bahan aditif atau bahan baku yang relevan/ kritis (seperti media kultur dan dapar) harus diukur atau ditimbang selama proses produksi. Dalam hal ini, bahan awal disimpan dalam stok kecil atau sedikit di area produksi selama periode tertentu berdasarkan kriteria yang ditentukan seperti durasi pembuatan satu *batch* atau kampanye. Bahan tersebut harus disimpan dengan tepat.

HEWAN

20. Berbagai spesies hewan digunakan dalam pembuatan sejumlah produk biologi. Hal ini dapat dibagi menjadi 2 sumber 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 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).

21. Untuk mematuhi regulasi TSE, agen *adventitious* lain yang menjadi perhatian (penyakit *zoonotic*, yaitu penyakit yang bersumber dari hewan) seharusnya dipantau melalui program kesehatan berkala dan didokumentasikan. Dalam menyusun program kesehatan tersebut seharusnya mempertimbangkan saran dari spesialis. Kejadian gangguan kesehatan pada hewan sumber/donor seharusnya diselidiki sehubungan dengan kecocokan dan kesesuaian hewan kontak yang digunakan secara berkesinambungan (dalam produksi sebagai sumber bahan awal dan bahan baku, pengawasan mutu dan pengujian keamanan), semua keputusan seharusnya didokumentasikan. Seharusnya tersedia prosedur penelusuran

kembali (*look-back*) yang mencakup proses pengambilan keputusan terhadap kesesuaian yang berkesinambungan dari bahan aktif biologis atau produk dimana bahan awal atau bahan baku bersumber dari hewan 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/donor harus didokumentasikan dan digunakan untuk menentukan penghilangan hewan tersebut dari program selama periode tertentu.

22. Perhatian khusus seharusnya diambil untuk mencegah dan memantau infeksi pada hewan sumber/donor. Tindakan seharusnya 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 seharusnya ditetapkan untuk kategori hewan lain (misal ternak dan kawanan hewan yang sehat).
23. Untuk produk yang dibuat dari hewan transgenik, proses produksi hewan tersebut dari hewan sumber seharusnya tertelusur.
24. Pencatatan seharusnya mengacu pada ketentuan peraturan perundang-undangan tentang perlindungan hewan yang digunakan untuk tujuan ilmiah. Kandang hewan yang digunakan untuk produksi dan pengawasan bahan aktif biologis dan produk biologi seharusnya terpisah dari area produksi dan pengawasan mutu.
25. Untuk spesies hewan yang berbeda, kriteria utama seharusnya ditentukan, dipantau, dan dicatat. Pencatatan mencakup umur, berat badan dan status kesehatan hewan.
26. Hewan, agen biologi, dan pengujian yang dilakukan seharusnya diidentifikasi dengan baik untuk mencegah risiko kecampurbauran dan mengendalikan bahaya yang teridentifikasi.

DOKUMENTASI

27. Spesifikasi bahan awal dan bahan baku dapat memerlukan dokumentasi tambahan mengenai sumber, asal, rantai distribusi, metode pembuatan dan pengawasan yang diterapkan, untuk memastikan tingkat pengendalian dan pengawasan yang sesuai termasuk mutu mikrobiologi.
28. Beberapa produk mungkin mempersyaratkan definisi spesifik mengenai bahan yang membentuk suatu *batch*, terutama sel.
29. Apabila sel dan jaringan manusia digunakan, ketertelusuran penuh dipersyaratkan mulai dari bahan awal dan baku baku, termasuk seluruh bahan yang kontak dengan sel dan jaringan melalui konfirmasi penerimaan produk pada titik penggunaan dengan mempertahankan privasi individu dan kerahasiaan informasi terkait kesehatan.
30. Catatan mampu telusur harus disimpan selama 30 (tiga puluh) tahun setelah tanggal kedaluwarsa produk. Pemeliharaan utama seharusnya dilakukan untuk menjaga ketertelusuran produk untuk kasus penggunaan

khusus, seperti sel kecocokan-donor. Persyaratan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan terkait dengan persyaratan ketertelusuran dan pemberitahuan kejadian dan reaksi efek samping yang serius diterapkan pada komponen darah saat digunakan sebagai bahan awal atau bahan baku dalam proses pembuatan produk Obat.

PRODUKSI

31. Mengingat banyaknya variabilitas pada bahan aktif biologis dan produk biologi, langkah-langkah untuk meningkatkan ketangguhan proses sehingga mengurangi variasi proses dan meningkatkan reproduktibilitas pada berbagai tahap siklus hidup produk seperti proses desain seharusnya dinilai kembali sewaktu diadakan Pengkajian Mutu Produk.
32. Sejak dilakukannya kultivasi, media dan reagen dirancang untuk meningkatkan pertumbuhan sel atau organisme mikrob, dalam kondisi murni (aksenik), perhatian khusus seharusnya diberikan pada strategi pengendalian untuk memastikan adanya langkah-langkah tangguh yang mencegah atau mengurangi munculnya *bioburden*, dan metabolit atau endotoksin yang tidak diinginkan. Untuk produk Obat berbasis sel dan jaringan di mana *batch* produksi biasanya dilakukan dalam jumlah kecil, risiko kontaminasi silang antara persiapan sel dari donor yang berbeda dengan berbagai status kesehatan seharusnya dikendalikan melalui prosedur dan persyaratan yang ditetapkan.

BAHAN AWAL

33. Sumber, asal dan kesesuaian bahan awal dan bahan baku biologi (misal krioprotektan, sel feeder, reagen, media kultur, dapar, serum, enzim, sitokin, faktor pertumbuhan) seharusnya 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 *batch* lain seharusnya dipahami dengan jelas dan dinilai menurut prinsip MRM. Dalam kasus seperti itu, pelulusan produk jadi tergantung pada hasil yang memuaskan dari pengujian bahan awal tersebut. Identifikasi semua bahan awal seharusnya memenuhi persyaratan yang sesuai dengan tingkatan pembuatannya. Untuk produk biologi panduan lebih lanjut dapat mengacu pada Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik Bab 18.
34. Risiko kontaminasi bahan awal dan bahan baku saat perpindahan sepanjang rantai pasokan seharusnya dinilai, khususnya terhadap TSE. Bahan yang kontak langsung dengan peralatan produksi atau produk (misal media yang digunakan dalam uji simulasi dengan media dan pelumas yang kontak dengan produk) seharusnya 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 seharusnya didasarkan pada prinsip dan standar yang terkandung dalam bagian sesuai Aneks 1 Pembuatan Produk Steril. Pengendalian sangat diperlukan untuk mutu bahan awal dan bahan baku dan proses produksi aseptik, khususnya untuk produk-produk, di mana sterilisasi akhir umumnya tidak mungkin dilakukan. Bilamana persetujuan izin edar atau persetujuan uji klinik

mencantumkan jenis dan tingkat bioburden yang diijinkan, misal pada tahap bahan aktif, strategi pengendalian seharusnya menunjukkan bahwa batas-batas yang ditentukan dapat dipertahankan.

36. Apabila bahan awal dan bahan baku perlu disterilisasi, seharusnya sedapat mungkin dilakukan dengan cara panas. Jika diperlukan, metode lain yang sesuai juga dapat digunakan untuk inaktivasi bahan biologi (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 seharusnya dihindari, tetapi jika diperlukan maka penggunaan bahan tersebut seharusnya dijustifikasi, dan bahan-bahan tersebut seharusnya dihilangkan dari proses produksi pada tahap tertentu seperti tercantum dalam persetujuan izin edar atau persetujuan uji klinik.
38. Donasi, pengadaan dan pengujian sel dan jaringan manusia yang digunakan sebagai bahan awal untuk produk biologi seharusnya sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Ketertelusuran penggunaan sel dan jaringan manusia sebagai bahan awal untuk produk biologi seharusnya dijaga mulai dari donor hingga *batch* produk akhir. Perjanjian antara produsen dan pemasok sel dan jaringan seharusnya memuat transfer informasi kesehatan donor yang mungkin tersedia setelah pasokan bahan awal dan dapat berdampak pada mutu dan keamanan produk Obat yang dibuat.
 - a. Pengadaan, donasi dan pengujiannya diatur di beberapa negara. Lokasi pemasok tersebut harus memiliki persetujuan yang sesuai dari otoritas yang berwenang yang seharusnya diverifikasi sebagai bagian dari manajemen pemasok bahan awal.
 - b. Dimana sel atau jaringan manusia diimpor, harus memenuhi standar mutu dan keamanan nasional yang setara. Ketertelusuran dan pemberitahuan mengenai reaksi efek samping yang serius dan kejadian tidak diinginkan yang serius dapat diatur dalam ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - c. Terdapat beberapa contoh di mana pengolahan sel dan jaringan yang digunakan sebagai bahan awal untuk produk biologi akan dilakukan di lembaga penyedia jaringan.
 - d. Jaringan dan sel diluluskan oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu pada lembaga penyedia jaringan sebelum dikirim ke produsen produk biologi. Setelah itu, pengawasan mutu terhadap bahan awal produk Obat seharusnya sesuai prosedur standar. Hasil pengujian terhadap semua jaringan/sel yang dipasok oleh lembaga penyedia jaringan seharusnya tersedia untuk industri produk Obat. Informasi tersebut harus digunakan untuk membuat keputusan mengenai pemisahan dan penyimpanan bahan yang sesuai. Dalam kasus di mana pembuatan harus dimulai sebelum menerima hasil pengujian dari lembaga penyedia jaringan, jaringan dan sel dapat dikirim ke industri produk Obat, asalkan tersedia pengendalian untuk mencegah kontaminasi silang dengan jaringan dan sel yang telah diluluskan oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu lembaga penyedia jaringan.

- e. Pengangkutan jaringan dan sel ke lokasi pembuatan harus dikendalikan dengan persetujuan tertulis antara pihak-pihak yang bertanggung jawab. Lokasi pembuatan seharusnya memiliki bukti dokumenter tentang kepatuhan terhadap kondisi penyimpanan dan pengangkutan yang ditentukan.
 - f. Kelanjutan persyaratan ketertelusuran mulai dari lembaga penyedia jaringan sampai ke penerima, dan sebaliknya, termasuk bahan yang kontak dengan sel atau jaringan seharusnya dipertahankan.
 - g. Suatu perjanjian teknis yang secara jelas menguraikan tanggung jawab seharusnya tersedia pada semua pihak yang terlibat (misal produsen, penyedia jaringan, sponsor, pemegang izin edar), termasuk Penanggung Jawab Pemastian Mutu.
39. Apabila sel manusia atau hewan digunakan dalam proses produksi sebagai sel *feeder*, pengawasan yang tepat terhadap sumber, pengujian, transportasi dan penyimpanan seharusnya tersedia, termasuk kepatuhan terhadap ketentuan peraturan perundang-undangan terkait sel manusia.

SISTEM LOT BENIH DAN BANK SEL

40. Untuk mencegah penyimpangan sifat yang tidak diinginkan akibat subkultur berulang atau pelipatgandaan generasi, maka pembuatan bahan biologis dan produk biologi yang diperoleh dari kultur mikrob, kultur sel atau propagasi pada embrio dan hewan seharusnya didasarkan pada sistem induk dan lot benih dari virus dan/atau bank sel.
41. Jumlah perbanyakkan (penggandaan, pasase) antara lot benih atau bank sel, bahan aktif biologis dan produk biologi harus konsisten dengan spesifikasi dalam persetujuan izin edar atau persetujuan uji klinik.
42. Sebagai bagian dari manajemen siklus hidup produk, pembentukan lot benih dan bank sel, termasuk generasi induk dan kerja, seharusnya dilakukan di bawah kondisi CPOB yang sesuai. Hal ini seharusnya mencakup lingkungan yang dikendalikan dengan tepat untuk melindungi lot benih dan bank sel serta personel yang menangani. Selama pembuatan lot benih dan bank sel, seharusnya tidak ada bahan hidup atau bahan infeksius lain (misal virus, lini sel) yang ditangani secara bersamaan di area yang sama atau oleh orang yang sama. Untuk semua tahap sebelum pembentukan benih induk atau generasi (pasase) bank sel, prinsip-prinsip CPOB dapat diterapkan. Untuk semua tahapan bank pra-induk, dokumentasi seharusnya tersedia untuk mendukung ketertelusuran. Semua masalah yang terkait dengan komponen yang digunakan selama pengembangan dengan dampak potensial pada keamanan produk (misal reagen asal biologis) dari sumber awal dan pengembangan genetik seharusnya didokumentasikan. Untuk vaksin, berlaku persyaratan yang tercantum dalam monografi Farmakope.
43. Setelah penetapan bank induk dan bank sel kerja serta lot benih induk dan benih kerja, prosedur karantina dan pelulusan seharusnya diikuti. Hal ini seharusnya mencakup karakterisasi yang memadai dan pengujian kontaminan. Kesesuaian penggunaan yang berkelanjutan seharusnya ditunjukkan lebih lanjut oleh konsistensi karakteristik dan mutu *batch* produk yang berurutan. Bukti stabilitas dan pemulihan benih dan bank

seharusnya didokumentasikan dan catatan seharusnya disimpan dengan cara yang memungkinkan untuk evaluasi tren.

44. Lot benih dan bank sel seharusnya disimpan dan digunakan sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko kontaminasi atau perubahan (misal disimpan dalam fase uap nitrogen cair dalam wadah tertutup). Langkah-langkah pengendalian untuk penyimpanan benih dan/atau sel yang berbeda di area atau peralatan yang sama seharusnya mencegah kecampurbauran dan mempertimbangkan sifat infeksius bahan untuk mencegah kontaminasi silang.
45. Wadah penyimpanan seharusnya disegel, diberi label dengan jelas dan disimpan pada suhu yang sesuai. Stok persediaan harus disimpan. Suhu penyimpanan direkam secara kontinu dan bila digunakan nitrogen cair, volume nitrogen dipantau. Penyimpangan terhadap batas yang ditetapkan dan tindakan perbaikan dan pencegahan yang diambil didokumentasikan.
46. Lebih baik membagi stok dan menyimpan stok terbagi di lokasi yang berbeda untuk meminimalkan risiko kerugian total. Pengendalian di lokasi tersebut seharusnya memberikan jaminan yang diuraikan dalam paragraf sebelumnya.
47. Kondisi penyimpanan dan penanganan stok seharusnya dikelola menurut prosedur dan parameter yang sama. Wadah yang sudah dikeluarkan dari sistem manajemen lot benih/bank sel, tidak boleh dikembalikan ke persediaan.

PRINSIP KERJA

48. Manajemen perubahan seharusnya secara berkala mempertimbangkan akibat termasuk akibat kumulatif dari perubahan (misal pada proses) terhadap mutu, keamanan dan khasiat produk jadi.
49. Parameter proses (operasional) kritis, atau parameter lain yang berdampak pada mutu produk seharusnya diidentifikasi, divalidasi, didokumentasikan dan dapat dipertahankan agar selalu berada di dalam persyaratan.
50. Strategi pengendalian untuk memasukkan barang dan bahan ke area produksi seharusnya didasarkan pada prinsip MRM untuk meminimalkan risiko kontaminasi. Untuk proses aseptik, masuknya barang dan bahan tahan panas ke area bersih atau area bersih/terkungkung seharusnya melalui otoklaf atau oven berpintu ganda. Barang dan bahan tidak tahan panas seharusnya dimasukkan melalui ruang penyangga udara dengan pintu interlock yang tercakup dalam prosedur sanitasi permukaan yang efektif. Sterilisasi barang dan bahan di tempat lain dapat diterima selama terbungkus berlapis-lapis, yang jumlah lapisannya sesuai dengan jumlah tahap memasuki area bersih, dan masuk melalui ruang penyangga dengan tindakan sanitasi permukaan yang sesuai.
51. Sifat memacu pertumbuhan yang dimiliki media biakan seharusnya dibuktikan agar sesuai dengan tujuan penggunaannya. Jika memungkinkan, media biakan seharusnya disterilisasi di tempat. Jika memungkinkan penambahan gas, media, asam atau basa, bahan pengurang busa, dan lain-lain ke dalam fermentor seharusnya melalui filter sterilisasi yang terpasang di lini proses.

52. Penambahan bahan atau biakan ke dalam fermentor dan tangki lain serta pengambilan sampel seharusnya dilakukan secara hati-hati dalam kondisi yang terkendali untuk menghindari kontaminasi. Sebelum penambahan bahan atau pengambilan sampel seharusnya dipastikan bahwa sambungan selang ke tangki sudah terpasang dengan benar.
53. Proses produksi tertentu (misal fermentasi) mungkin perlu dipantau secara kontinu; data yang terkumpul seharusnya menjadi bagian dari catatan *batch*. Bilamana menggunakan biakan kontinu (*continuous culture*), pertimbangan khusus seharusnya diberikan terhadap persyaratan pengawasan mutu yang timbul dari cara produksi jenis ini.
54. Sentrifugasi dan pencampuran produk dapat menyebabkan pembentukan partikel aerosol, oleh karena itu tindakan pembatasan penyebaran (*containment*) perlu dilakukan untuk memperkecil kontaminasi silang.
55. Tumpahan, terutama organisme hidup, seharusnya ditangani dengan cepat dan aman. Tindakan dekontaminasi yang divalidasi seharusnya 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.
56. Jika jelas terkontaminasi karena tumpahan atau aerosol, atau dari organisme berbahaya, bahan produksi dan pengawasan, termasuk dokumen, harus didesinfeksi secara memadai, atau informasi dipindahkan dengan cara lain.
57. Metode yang digunakan untuk sterilisasi, desinfeksi, penghilangan virus atau inaktivasi seharusnya divalidasi.
58. Tindakan khusus seharusnya dilakukan pada saat proses inaktivasi atau penghilangan virus untuk mencegah risiko kontaminasi ulang produk yang sudah ditangani dengan produk yang belum ditangani.
59. Untuk produk yang diinaktivasi dengan penambahan reagen (seperti mikroorganisme dalam proses pembuatan vaksin), proses seharusnya menjamin inaktivasi organisme hidup telah sempurna. Selain pencampuran kultur dan inaktivan, seharusnya dipertimbangkan untuk mengenai semua produk dan permukaan yang bersinggungan dengan biakan hidup dan, bila diperlukan, transfer ke tangki kedua.
60. Terdapat berbagai macam peralatan yang digunakan untuk kromatografi. Prinsip MRM seharusnya digunakan untuk merancang strategi pengendalian yang sesuai untuk matriks, housing dan peralatan terkait seharusnya diterapkan ketika digunakan dalam pembuatan secara kampanye dan di dalam lingkungan multi-produk. Penggunaan kembali matriks yang sama pada tahap pengolahan yang berbeda tidak disarankan. Kriteria keberterimaan, kondisi operasi, metode regenerasi, umur pakai, dan metode sanitasi atau sterilisasi kolom kromatografi seharusnya ditetapkan.

61. Bilamana radiasi ionisasi digunakan dalam pembuatan produk Obat, Aneks 10 Penggunaan Radiasi Pengion dalam Pembuatan Obat seharusnya digunakan sebagai standar lebih lanjut.
62. Seharusnya 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 seharusnya tersedia prosedur untuk menjaga produk berada dalam batas yang ditetapkan, seperti waktu dan/atau suhu.
63. Kegiatan penanganan wadah yang mengandung agen biologi hidup, seharusnya dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi produk lain atau lepasnya agen hidup ke dalam lingkungan kerja atau lingkungan eksternal. Kelangsungan hidup organisme tersebut dan klasifikasi biologinya seharusnya dipertimbangkan sebagai bagian dari manajemen risiko tersebut.
64. Perhatian seharusnya diberikan saat penyiapan, pencetakan, penyimpanan dan penerapan label, termasuk tulisan khusus untuk produk spesifik pasien untuk ditempelkan pada wadah primer dan kemasan sekunder.
65. Kompatibilitas label dengan suhu penyimpanan sangat rendah, di mana suhu tersebut digunakan, seharusnya diverifikasi.
66. Jika informasi kesehatan donor (manusia atau hewan) baru tersedia setelah pengadaan dan hal itu akan mempengaruhi mutu produk, hal tersebut seharusnya diperhitungkan dalam prosedur penarikan kembali.

PENGAWASAN MUTU

67. Pengawasan selama proses pada bahan aktif biologis dan produk biologi sangat berperan untuk memastikan konsistensi mutu. Pengujian pengawasan selama proses harus dilakukan pada tahap produksi yang sesuai untuk mengendalikan kondisi-kondisi yang penting terhadap mutu produk jadi.
68. Bilamana produk antara dapat disimpan untuk waktu yang lama (hari, minggu atau lebih), seharusnya dipertimbangkan pencakupan *batch* produk jadi yang terbuat dari bahan yang disimpan pada waktu terlalu lama selama proses dalam program stabilitas *on-going*.
69. Untuk produk berbasis sel, uji sterilitas seharusnya 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.

BAGIAN B. STANDAR SPESIFIK UNTUK JENIS PRODUK TERTENTU

B1. PRODUK BERASAL DARI HEWAN

Standar ini berlaku untuk bahan hewani, yang mencakup bahan dari sarana seperti rumah potong hewan. Karena rantai pasokan bisa sangat luas dan kompleks, pengawasan berbasis pada prinsip-prinsip MRM perlu diterapkan, lihat juga persyaratan yang sesuai monografi farmakope, termasuk kebutuhan untuk pengujian khusus pada tahap yang ditentukan. Dokumentasi untuk

menunjukkan ketertelusuran rantai pasokan dan peran yang jelas dari partisipan dalam rantai pasokan, biasanya termasuk peta proses yang cukup rinci dan terkini, seharusnya tersedia.

1. Program pemantauan seharusnya tersedia untuk penyakit hewan yang berisiko pada kesehatan manusia. Industri harus memperhitungkan laporan dari sumber terpercaya tentang prevalensi penyakit nasional ketika menyusun penilaian risiko dan faktor-faktor mitigasinya. Hal ini seharusnya dilengkapi dengan informasi tentang program pemantauan dan pengendalian kesehatan di tingkat nasional dan sumber lokal dimana hewan diambil (misal peternakan atau penggemukan) dan tindakan pengendalian yang dilakukan selama transportasi ke rumah potong hewan.
2. Bilamana rumah potong hewan digunakan sebagai sumber jaringan hewan, maka rumah potong hewan tersebut seharusnya beroperasi sesuai standar yang ketat. Seharusnya diambil laporan dari regulatori nasional yang memverifikasi pemenuhan persyaratan mutu dan keamanan makanan, dan undang-undang kesehatan hewan dan tanaman.
3. Langkah-langkah pengendalian terhadap bahan awal atau bahan baku di sarana seperti rumah potong hewan seharusnya mencakup unsur-unsur yang sesuai dari Sistem Manajemen Mutu untuk memastikan tingkat pelatihan operator yang memuaskan, ketertelusuran bahan, pengawasan dan konsistensi. Langkah-langkah ini dapat diambil dari sumber di luar standar CPOB tetapi seharusnya ditunjukkan untuk memberikan tingkat pengawasan yang setara.
4. Langkah-langkah pengendalian terhadap bahan awal atau bahan baku seharusnya tersedia, yang mencegah intervensi, yang dapat mempengaruhi mutu bahan, atau yang setidaknya memberikan bukti kegiatan tersebut, selama perkembangannya melalui pembuatan dan rantai pasokan. Ini termasuk pergerakan bahan antar lokasi pengumpulan awal, pemurnian sebagian dan akhir, lokasi penyimpanan dan distributor. Rincian pengaturan tersebut seharusnya dicatat dalam sistem yang mampu telusur dan setiap pelanggaran yang dicatat, diselidiki dan diambil tindakan.
5. Audit rutin pemasok bahan awal atau bahan baku seharusnya dilakukan untuk memverifikasi kepatuhan terhadap pengendalian bahan pada berbagai tahap yang berbeda pada pembuatan. Masalah harus diselidiki sampai kedalaman yang sesuai dengan signifikansinya, dimana dokumentasi secara lengkap harus tersedia termasuk untuk memastikan tindakan perbaikan dan pencegahan yang efektif telah dilakukan.

B2. PRODUK ALERGEN

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

1. Sumber bahan seharusnya dijelaskan secara rinci untuk memastikan konsistensi pasokan, misal nama umum dan ilmiah, asal, sifat, batas cemaran, metode pengumpulan. Bahan yang bersumber dari hewan seharusnya berasal dari hewan yang sehat. Pengawasan keamanan biologis yang sesuai seharusnya tersedia untuk koloni (misal tungau, hewan) yang digunakan untuk ekstraksi alergen. Alergen seharusnya disimpan dalam kondisi yang ditetapkan untuk meminimalkan kerusakan.

2. Tahap proses produksi meliputi perlakuan awal, ekstraksi, filtrasi, dialisis, tahap konsentrasi atau beku-kering seharusnya dijelaskan secara rinci dan divalidasi.
3. Proses modifikasi untuk pembuatan ekstrak alergen termodifikasi (misal alergoid, konjugat) seharusnya dijelaskan. Produk antara dalam proses pembuatan seharusnya diidentifikasi dan diawasi.
4. Campuran ekstrak alergen seharusnya disiapkan dari ekstrak individu dari sumber bahan tunggal. Tiap ekstrak individu seharusnya ditetapkan sebagai satu bahan aktif.

B3. PRODUK IMUNOSERA HEWAN

1. Perhatian khusus seharusnya diberikan pada pengendalian antigen sumber biologis untuk memastikan mutu, konsistensi, dan bebas dari agen *adventitious*. Persiapan bahan yang digunakan untuk imunisasi hewan sumber (misal antigen, *hapten carriers*, adjuvan, penstabil), penyimpanan bahan tersebut yang dilakukan segera sebelum imunisasi seharusnya sesuai dengan prosedur yang terdokumentasi.
2. Imunisasi, pengujian darah dan jadwal panen darah seharusnya sesuai dengan persetujuan uji klinik atau persetujuan izin edar.
3. Kondisi pembuatan untuk persiapan antibodi sub-fragmen (misal Fab atau F(ab')) dan modifikasi lebih lanjut seharusnya sesuai dengan parameter yang divalidasi dan disetujui. Bilamana enzim terdiri dari beberapa komponen, konsistensinya seharusnya 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) seharusnya dipastikan/dijamin.
2. Keutuhan/integritas wadah yang digunakan untuk menyimpan produk antara dan waktu tunggu seharusnya divalidasi.
3. Tangki yang berisi produk yang telah diinaktivasi seharusnya tidak boleh dibuka atau diambil sampelnya di area yang mengandung agen biologi hidup.
4. Urutan penambahan bahan aktif, adjuvan, dan bahan tambahan selama proses formulasi produk antara atau produk akhir harus memenuhi persyaratan spesifikasi.
5. Bilamana menggunakan organisme dengan biological safety level tinggi (misal galur vaksin pandemik) untuk pembuatan atau pengujian, seharusnya tersedia pengaturan pengungkungan yang tepat. Persetujuan pengaturan seharusnya diperoleh dari otoritas nasional dan dokumen persetujuan tersedia untuk verifikasi.

B5. PRODUK REKOMBINAN

1. Kondisi selama proses pertumbuhan sel, ekspresi protein dan pemurnian seharusnya dipertahankan agar berada dalam parameter yang divalidasi

untuk memastikan produk yang konsisten dengan rentang impuritas yang didefinisikan yang berada dalam kemampuan proses untuk mengurangi batas yang dapat diterima. Jenis sel yang digunakan dalam produksi mungkin membutuhkan peningkatan tindakan yang harus diambil untuk memastikan bebas dari virus. Untuk produksi yang melibatkan beberapa kali panen, periode penanaman berkelanjutan seharusnya berada dalam batas tertentu.

2. Proses pemurnian untuk menghilangkan protein sel inang yang tidak diinginkan, asam nukleat, karbohidrat, virus dan impuritas lain seharusnya 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 dari sumber berbeda (termasuk sel *feeder* jika digunakan) dan bahan yang digunakan untuk menyusun hibridoma/sel tersimpan seharusnya tersedia untuk memastikan keamanan dan mutu produk. Seharusnya diverifikasi bahwa pengawasan tersebut berada dalam batas yang disetujui. Bebas dari virus seharusnya diberikan perhatian khusus. Seharusnya 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 seharusnya diverifikasi bahwa kriteria tersebut berada dalam batas yang disetujui.
3. Kondisi pembuatan untuk persiapan antibodi sub-fragmen (misal Fab, F(ab')₂ scFv) dan tiap modifikasi lebih lanjut (misal pelabelan radio, konjugasi, pertautan kimia) seharusnya 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 untuk menunjukkan konsistensi produk antar *batch* dalam segala aspek.

1. Berbagai spesies dapat digunakan untuk menghasilkan produk biologi, yang dapat diekspresikan ke dalam cairan tubuh (seperti susu) untuk pengumpulan dan pemurnian. Hewan seharusnya diidentifikasi secara jelas dan unik dan pengaturan cadangan/*backup* seharusnya tersedia bila terjadi kehilangan penanda primer.
2. Pengaturan kandang dan perawatan hewan seharusnya didefinisikan sedemikian rupa sehingga meminimalkan paparan hewan ke agen patogenik dan zoonosis. Tindakan yang tepat untuk melindungi lingkungan eksternal seharusnya ditetapkan. Program pemantauan kesehatan seharusnya ditetapkan dan seluruh hasilnya didokumentasikan, tiap insiden seharusnya diinvestigasi dan dampak terhadap kelanjutan dari hewan dan produk *batch* sebelumnya seharusnya ditentukan. Seharusnya diperhatikan untuk memastikan bahwa produk terapan yang digunakan untuk mengobati hewan tidak mengontaminasi produk.

3. Silsilah mulai dari *founder animal* hingga hewan untuk produksi seharusnya didokumentasikan. Ketika jalur transgenik berasal dari founder animal genetik tunggal, bahan dari jalur transgenik berbeda seharusnya dipisahkan.
4. Kondisi ketika produk dipanen seharusnya sesuai dengan kondisi dalam persetujuan izin edar atau persetujuan uji klinik. Jadwal dan kondisi panen ketika hewan dapat dikeluarkan dari produksi seharusnya dilakukan sesuai dengan prosedur dan batas keberterimaan yang disetujui.

B8. PRODUK TANAMAN TRANSGENIK

Konsistensi bahan awal yang berasal dari sumber transgenik cenderung lebih bermasalah dibandingkan sumber bioteknologi non-transgenik. Akibatnya, terdapat peningkatan persyaratan untuk menunjukkan konsistensi produk antar *batch* dalam semua aspek.

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

GLOSARIUM UMUM ANEKS 2A DAN ANEKS 2B

Glosarium dalam standar CPOB utama berlaku juga untuk Aneks 2A dan Aneks B. Istilah dalam glosarium umum ini hanya disertakan jika istilah tersebut digunakan dalam Aneks 2A dan Aneks 2B dan memerlukan penjelasan lebih lanjut. Definisi, yang sudah ada, telah dianggap sesuai.

Adjuvan

Zat kimia atau biologi yang dapat meningkatkan respon imun terhadap antigen.

Agen Adventitious

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 sisa sel tersimpan atau bahan baku yang digunakan dalam media kultur untuk propagasi sel (dalam bank, produksi atau sisa), lingkungan, personel, peralatan atau tempat lainnya.

Alergoid

Alergen, yang dimodifikasi secara kimia untuk mengurangi reaktivitas IgE.

Antibodi

Protein yang diproduksi oleh limfosit B yang mengikat antigen spesifik. Antibodi dapat dibagi menjadi 2 jenis utama berdasarkan perbedaan utama dalam metode pembuatannya.

Antibodi monoklonal (MAb)

Populasi antibodi homogen yang diperoleh dari klon tunggal limfosit atau oleh teknologi rekombinan dan yang mengikat epitop tunggal.

Antibodi poliklonal

Berasal dari berbagai klon limfosit, diproduksi pada manusia dan hewan melalui respon terhadap epitop pada sebagian besar molekul "non-self".

Antigen

Zat (misal toksin, protein asing, bakteri, sel jaringan) yang mampu menginduksi respon imun spesifik.

Area

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

Bahan aktif Produk Terapi *Advanced*

Bahan aktif suatu produk didefinisikan dalam *dossier* uji klinik atau izin edar yang relevan. Bahan aktif Produk Terapi *Advanced* dianggap setara dengan bahan aktif Obat.

Bahan baku

Semua bahan yang kontak langsung dengan produk sepanjang proses pembuatan tetapi bukan bagian yang diperlukan pada formulasi akhir (misal krioprotektan, sel *feeder*, reagen, media kultur, *buffer*, serum, enzim, sitokin dan faktor pertumbuhan).

Bahan kontak langsung dengan Produk Terapi *Advanced* selama pembuatan dan penyimpanan

Daftar contoh tapi tidak terbatas: wadah pengolahan (misal fermentor, labu dan cawan kultur sel, sistem kantong darah, peralatan sekali pakai yang digunakan pada platform pembuatan secara otomatis, manik-manik untuk teknik pemisahan, bahan kolom kromatografi), wadah krio untuk penyimpanan dan bahan pengemasan primer.

Bahan penolong

Bahan yang digunakan dalam pembuatan bahan aktif dan produk Obat, yang dapat muncul dalam produk akhir ialah bahan anti-busa, zat tambahan media dan *buffer* (garam-garam, indikator pH), enzim tidak dianggap sebagai bahan baku.

Bank sel

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

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 dan hewan transgenik.

Bank transgenik kerja (BTK)

Seperti BSK tetapi untuk tanaman dan hewan transgenik.

Bebas patogen tertentu (BPT)

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

Benih virus induk (BVI)

Sama seperti BSI, tetapi terkait dengan virus.

Benih virus kerja (LVK)

Seperti BSK tetapi terkait dengan virus.

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.

Biosafety level (BSL)

Kondisi pengungkungan yang diperlukan untuk keamanan dalam menangani organisme dari tingkat bahaya yang berbeda mulaidari 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).

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.

Ex-vivo

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

Fasilitas multi-produk

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

Fermentor

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

Gen

Urutan DNA yang mengkode satu atau lebih protein.

Hapten

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

Hibridoma

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

In vivo

Prosedur yang dilakukan di dalam organisme hidup.

Look back

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

Lot benih

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

Lot sel primer

Pool sel primer yang diekspansi minimal untuk mencapai jumlah yang cukup untuk sejumlah penggunaan.

Monosepsi (aksenik)

Organisme tunggal dalam kultur yang tidak terkontaminasi dengan organisme lain.

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. Untuk tujuan Aneks ini, GMO dimaksudkan mencakup mutasi yang tidak terjadi karena kejadian alami tetapi dihasilkan oleh intervensi manusia.

Pembuatan secara kampanye

Pembuatan serangkaian *batch* 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.

Perancah

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

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.

Prinsip-prinsip CPOB:

Aneks 2 bersamaan dengan bab-bab dan aneks-aneks lain menjelaskan pembuatan bahan aktif Produk Terapi *Advanced* dan produk Obat Produk Terapi *Advanced*. Namun, aspek-aspek pada standar ini juga relevan untuk tahap awal dalam pembuatan Produk Terapi *Advanced* (misal pembuatan vektor virus, plasmid) dimana CPOB secara penuh tidak dipersyaratkan menurut peraturan nasional. Hasilnya, produsen Produk Terapi *Advanced* hendaknya memastikan bahwa seluruh aspek CPOB yang relevan untuk pembuatan bahan tersebut diterapkan untuk menjamin pengawasan dan konsistensi proses, investigasi terhadap anomali dan pengendalian perubahan.

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 Terapi *Advanced*

Produk Terapi *Advanced* berarti salah satu dari produk Obat berikut untuk digunakan manusia:

- a. Produk Obat terapi gen:
Produk Obat terapi gen berarti produk Obat biologi, yang memiliki karakteristik sebagai berikut:
 - i. Mengandung zat aktif, yang mengandung atau terdiri dari asam nukleat rekombinan yang digunakan atau diberikan kepada manusia dengan tujuan untuk mengatur, memperbaiki, mengganti, menambah atau menghapus suatu urutan genetik;
 - ii. Efek terapeutik, profilaksis, atau diagnostiknya berhubungan langsung dengan urutan asam nukleat rekombinan yang dikandungnya, atau produk ekspresi genetik dari urutan ini. Biasanya produk terapi gen tidak mencakup vaksin terhadap penyakit menular yang akan diatur sesuai Aneks 2B. Namun, Badan Pengawas Obat dan Makanan dapat membuat keputusan untuk produk dibuat mengikuti Aneks 2A bila bermanfaat dan sesuai (misal vaksin mRNA yang diproduksi dengan menggunakan *platform* yang sama).
- b. Produk Obat terapi sel somatik:
'Produk Obat terapi sel somatik' berarti produk Obat biologi, yang memiliki ciri-ciri sebagai berikut:
 - i. mengandung atau terdiri dari sel atau jaringan yang telah mengalami manipulasi substansial sehingga karakteristik biologis, fungsi fisiologis atau sifat struktural yang relevan untuk tujuan penggunaan klinis telah diubah; atau sel atau jaringan yang tidak dimaksudkan untuk penggunaan fungsi esensial yang sama pada penerima dan donor;
 - ii. memiliki sifat atau digunakan atau diberikan pada manusia dengan maksud untuk mengobati, mencegah atau mendiagnosis penyakit melalui aktivitas farmakologi, imunologi atau metabolik sel atau jaringannya.

c. Produk rekayasa jaringan:

'Produk rekayasa jaringan' berarti produk yang:

- i. mengandung atau terdiri dari sel atau jaringan yang direkayasa, dan
- ii. memiliki sifat atau digunakan atau diberikan pada manusia dengan maksud untuk meregenerasi, memperbaiki atau mengganti jaringan manusia. Produk rekayasa jaringan dapat mengandung sel atau jaringan yang berasal dari manusia atau hewan, atau keduanya. Sel atau jaringan dapat hidup atau tidak hidup. Mungkin juga mengandung zat tambahan, seperti produk seluler, biomolekul, biomaterial, zat kimia, perancah atau matriks. Produk yang mengandung atau secara eksklusif terdiri dari sel dan/atau jaringan manusia atau hewan yang tidak dapat hidup, yang tidak mengandung sel atau jaringan yang hidup dan yang tidak mempunyai aktivitas farmakologis, imunologis atau metabolik, dikecualikan dari definisi ini.

Sel atau jaringan harus dianggap 'direkayasa' jika memenuhi setidaknya salah satu dari kondisi berikut:

- i. sel atau jaringan telah mengalami manipulasi substansial, sehingga karakteristik biologis, fungsi fisiologis, atau sifat struktural yang relevan sehingga tujuan untuk regenerasi, perbaikan, atau penggantian yang dimaksud tercapai; atau
- ii. sel atau jaringan tidak dimaksudkan untuk digunakan sebagai fungsi esensial yang sama atau fungsi baik pada penerima maupun pada donor.

d. Produk Terapi *Advanced* kombinasi: 'Produk Terapi *Advanced* kombinasi' berarti suatu produk Obat terapi *advanced* yang memenuhi kondisi berikut:

- i. bagian integral dari produk termasuk satu atau lebih alat kesehatan atau satu atau lebih implan aktif, dan
- ii. bagian seluler atau jaringannya harus mengandung sel atau jaringan yang hidup; atau bagian seluler atau jaringannya yang mengandung sel atau jaringan yang tidak hidup harus mampu berfungsi pada tubuh manusia dengan tindakan yang dapat dianggap sebagai fungsi utama dari alat yang dimaksud.

e. Produk yang diklasifikasikan atau ditetapkan sebagai Produk Terapi *Advanced* oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Profil Target Mutu Produk

Ringkasan prospektif karakteristik mutu suatu produk Obat yang idealnya akan dicapai untuk menjamin mutu yang diinginkan, dengan mempertimbangkan keamanan dan kemanjuran produk Obat.

Sel Feeder

Sel yang digunakan dalam co-kultur untuk menjaga fungsi sel. 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), alogenis (dari manusia lain), yang telah dimanipulasi atau diubah secara *ex-vivo*, untuk diberikan pada manusia untuk memperoleh efek terapeutik, diagnostik atau preventif.

Sistem tertutup

Sistem dimana Bahan Obat atau produk tidak terpapar lingkungan secara langsung selama Pembuatan.

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

Transgenik

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

Vektor

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

Vektor virus

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

Zoonosis

Penyakit hewan yang dapat menular ke manusia.

ANEKS 3

PEMBUATAN GAS MEDISINAL

PRINSIP

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

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

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

Pembuatan gas medisinal seharusnya memenuhi persyaratan dasar standar CPOB dan aneks-aneks lain yang relevan dalam standar ini.

Dalam kasus tertentu yaitu pada proses sistem kontinu dimana pengadaan tangki penyimpanan sementara tidak dimungkinkan pada pembuatan gas sebagai bahan baku aktif dan pembuatan gas medisinal, keseluruhan proses (dimulai dari bahan awal zat aktif sampai produk jadi) seharusnya dianggap sebagai bagian dari proses pembuatan Obat. Hal ini seharusnya dinyatakan secara jelas dalam dokumen izin edar.

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

Pembuatan Gas Sebagai Bahan Baku Aktif

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

1. Proses yang berkaitan dengan dua metode pembuatan gas sebagai bahan baku aktif tersebut seharusnya memenuhi Persyaratan Dasar dari Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik, namun:
 - a. persyaratan mengenai bahan awal untuk bahan baku aktif (Aneks 8) tidak berlaku untuk produksi gas sebagai bahan baku aktif dengan cara pemisahan udara (meskipun demikian, industri seharusnya memastikan bahwa kualitas udara ambien sesuai dengan proses yang telah ditetapkan dan setiap perubahan mutu udara ambien tidak berdampak terhadap mutu gas bahan baku aktif);
 - b. persyaratan mengenai studi stabilitas *on-going* (Aneks 8), yang digunakan untuk mengonfirmasi kondisi penyimpanan dan tanggal kedaluwarsa/pengujian ulang (Aneks 8), tidak berlaku apabila studi stabilitas awal telah diganti oleh data bibliografi; dan

- c. persyaratan mengenai sampel pertinggal (Aneks 8) tidak berlaku untuk gas bahan baku aktif, kecuali ditentukan lain.
2. Produksi gas bahan baku aktif dengan sistem proses kontinu (misalnya pemisahan udara) seharusnya dipantau mutunya secara kontinu. Hasil pemantauan seharusnya disimpan sedemikian rupa untuk memungkinkan evaluasi tren.
3. Selain itu:
 - a. transfer dan pengiriman gas bahan baku aktif dalam bentuk ruahan seharusnya memenuhi persyaratan yang sama seperti untuk gas medisinal yang disebutkan di bawah ini (angka 19 sampai 21 Aneks ini);
 - b. pengisian gas bahan baku aktif ke dalam tabung atau ke dalam tangki kriogenis yang mobil seharusnya memenuhi persyaratan yang sama seperti yang disebutkan di bawah ini untuk gas medisinal (angka 22 sampai 38 Aneks ini) serta Aneks 8 Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik.

Pembuatan Gas Medisinal

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

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

Personalia

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

BANGUNAN DAN FASILITAS DAN PERALATAN

Bangunan dan Fasilitas

7. Tabung dan tangki kriogenis mobil seharusnya diperiksa, disiapkan, diisi, dan disimpan di area terpisah dari gas nonmedisinal dan tidak boleh terjadi pertukaran tabung/ tangki kriogenis mobil di area yang sama. Namun, pemeriksaan, persiapan, pengisian dan penyimpanan gas lain di area yang sama diperbolehkan, asalkan memenuhi spesifikasi gas medisinal dan pembuatannya dilakukan sesuai dengan CPOB.
8. Pada bangunan dan fasilitas seharusnya disediakan ruangan yang memadai untuk proses pembuatan, pengujian dan penyimpanan demi

pencegahan risiko kecampurbauran. Bangunan dan fasilitas seharusnya didesain untuk memungkinkan:

- a. area yang ditandai untuk gas yang berbeda; dan
- b. penandaan yang jelas serta pemisahan tabung /tangki kriogenis mobil dari berbagai tahap proses (misalnya: “menunggu pengecekan”, “menunggu pengisian”, “karantina”, “diluluskan”, “ditolak”, “siap kirim”).

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

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

Peralatan

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

11. Peralatan seharusnya didesain untuk memastikan gas yang tepat diisi ke dalam wadah yang benar. Tidak boleh ada sambungan bersilang antara pipa yang mengalirkan gas berlainan. Apabila sambungan bersilang diperlukan (misal alat pengisi campuran), seharusnya terlebih dahulu dikualifikasi guna memastikan bahwa tidak ada risiko kontaminasi silang gas berbeda. Selain itu, *manifold* seharusnya dilengkapi dengan sambungan khusus. Sambungan ini seharusnya mengikuti standar internasional atau nasional. Penggunaan sambungan yang berbeda standar di tempat pengisian yang sama seharusnya dikendalikan, termasuk penggunaan adaptor yang diperlukan pada keadaan tertentu untuk melewati sistem sambungan pengisian spesifik.
12. Tangki dan truk tangki seharusnya digunakan hanya untuk satu macam gas saja yang mutunya telah ditetapkan. Meskipun demikian gas medisinal dapat disimpan atau diangkut dalam tangki/truk tangki yang sama yang digunakan sebagai wadah sementara, seperti diberlakukan terhadap gas nonmedisinal, dengan syarat bahwa mutunya sama dengan mutu gas medisinal dan standar CPOB dipertahankan. Pada kasus seperti ini manajemen risiko mutu seharusnya diselenggarakan dan didokumentasikan.
13. Sistem pemasok gas yang umum bagi *manifold* gas medisinal dan nonmedisinal dapat diterima hanya bila ada metode yang tervalidasi untuk mencegah arus balik dari aliran gas nonmedisinal ke aliran gas medisinal.

14. *Manifold* pengisian seharusnya didedikasikan untuk satu gas medisinal tunggal atau satu campuran tertentu gas medisinal. Dalam kasus pengecualian, pengisian gas yang akan digunakan untuk tujuan pengobatan lain dengan *manifold* yang didedikasikan untuk gas medisinal dapat diterima apabila dijustifikasi dan dilakukan di bawah pengendalian. Pada kasus ini, mutu gas nonmedisinal seharusnya minimal sama dengan mutu gas medisinal dan standar CPOB seharusnya dipertahankan. Proses pengisian seharusnya dilaksanakan secara kampanye.
15. Kegiatan perbaikan dan pemeliharaan (termasuk pembersihan dan pembilasan) peralatan tidak boleh berakibat buruk pada mutu gas medisinal. Terutama prosedur seharusnya menjelaskan tindakan yang harus dilakukan pascaperbaikan dan pascaperawatan setelah kegiatan perbaikan perawatan yang mengakibatkan pelanggaran terhadap keutuhan sistem.

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

DOKUMENTASI

17. Data yang dicatat untuk tiap *batch* tabung / tangki kriogenik mobil seharusnya menjamin bahwa seluruh tabung yang diisi dapat ditelusuri terhadap seluruh aspek signifikan dari kegiatan pengisian yang relevan. Bila perlu, hal berikut seharusnya dicatat:
 - a. nama produk;
 - b. nomor *batch*;
 - c. tanggal dan waktu kegiatan pengisian;
 - d. identifikasi personel operator yang melakukan tiap langkah (misalnya kesiapan jalur, penerimaan, persiapan sebelum pengisian, pengisian, dll.);
 - e. nomor *batch* gas yang diisikan sebagaimana dimaksud pada angka 22, termasuk status;
 - f. peralatan yang digunakan (misal *manifold* pengisian);
 - g. jumlah tabung/tangki kriogenik mobil sebelum pengisian, termasuk referensi identifikasi setiap tabung dan kapasitas air;
 - h. kegiatan sebelum dilakukan pengisian (lihat angka 30);
 - i. parameter kunci yang diperlukan untuk memastikan pengisian dilakukan dengan benar dan sesuai kondisi standar;

- j. hasil dari pemeriksaan yang sesuai untuk menjamin bahwa wadah telah diisi;
 - k. sampel label *batch*;
 - l. spesifikasi produk jadi dan hasil pengujian mutu (termasuk referensi status kalibrasi alat uji);
 - m. jumlah tabung/tangki kriogenik mobil yang ditolak, dengan referensi identifikasi dan alasan penolakan setiap tabung/tangki;
 - n. catatan rinci dari setiap masalah atau tiap kejadian yang tidak biasa dan otorisasi ditandatangani untuk tiap penyimpangan dari instruksi pengisian; dan
 - o. pernyataan pelulusan dari Penanggung Jawab Pemastian Mutu, tanggal, dan tanda tangan.
18. Catatan seharusnya disimpan untuk setiap *batch* gas yang dikirim ke tangki rumah sakit. Catatan ini seharusnya, bila perlu, mencakup hal berikut (hal yang dicatat dapat bervariasi, tergantung pada peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan):
- a. nama produk;
 - b. nomor *batch*;
 - c. referensi identifikasi untuk tangki (truk tangki) yang telah diisi dan diluluskan;
 - d. tanggal dan waktu kegiatan pengisian;
 - e. identifikasi personel yang melakukan pengisian tangki (truk tangki);
 - f. referensi tangki pemasok dan, bila perlu, sumber gas;
 - g. rincian yang relevan mengenai operasi pengisian;
 - h. spesifikasi produk jadi dan hasil pengujian mutu (termasuk referensi status kalibrasi alat uji);
 - i. catatan rinci dari setiap masalah atau tiap kejadian yang tidak biasa dan otorisasi ditandatangani untuk tiap penyimpangan dari instruksi pengisian; dan
 - j. pernyataan pelulusan dari Penanggung Jawab Pemastian Mutu, tanggal, dan tanda tangan.

PRODUKSI

Transfer dan pengiriman gas kriogenik dan gas cair

19. Transfer gas kriogenik atau gas cair dari tangki penyimpanan primer, termasuk pengendalian sebelum transfer, seharusnya sesuai dengan prosedur yang tervalidasi yang dirancang untuk menghindarkan kontaminasi. Jalur transfer seharusnya dilengkapi dengan katup satu arah atau alternatif lain yang sesuai. Sambungan yang fleksibel, dan

selang kopling dan konektor seharusnya dibilas dengan gas yang sesuai sebelum digunakan.

20. Selang transfer yang digunakan untuk mengisi tangki dan truk tangki seharusnya dilengkapi dengan sambungan khusus untuk tiap jenis produk. Penggunaan adaptor yang memungkinkan untuk disambung dengan tangki dan truk tangki tidak dikhususkan untuk gas yang sama seharusnya dikendalikan dengan tepat.
21. Pengiriman gas dapat ditambahkan ke dalam tangki yang berisi gas yang sama dengan mutu yang sama dengan ketentuan bahwa sampel diuji untuk memastikan bahwa mutu gas yang dikirimkan dapat diterima. Sampel ini dapat diambil dari gas yang akan dikirim atau dari tangki penerima setelah pengiriman.

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

Pengisian dan pelabelan tabung dan tangki kriogenik mobil

22. Sebelum pengisian ke dalam tabung dan tangki kriogenik mobil, suatu *batch* gas seharusnya ditentukan, dikendalikan sesuai spesifikasi dan disetujui untuk diisikan.
23. Dalam kasus proses kontinu seperti yang disebutkan dalam 'Prinsip', seharusnya dilakukan pengawasan selama-proses yang sesuai untuk memastikan bahwa gas memenuhi spesifikasi.
24. Tabung, tangki kriogenis mobil, dan katup seharusnya sesuai dengan spesifikasi teknis dan persyaratan izin edar yang relevan. Tabung, tangki kriogenis mobil, dan katup tersebut seharusnya didedikasikan untuk satu gas medisinal atau campuran gas medisinal. Tabung seharusnya diberi kode warna sesuai dengan standar yang relevan. Tabung tersebut hendaknya dilengkapi dengan katup penahan tekanan minimum dengan mekanisme satu arah untuk mendapatkan perlindungan yang memadai terhadap kontaminasi.
25. Tabung, tangki kriogenis mobil dan katup seharusnya diperiksa sebelum digunakan pertama kali dalam proses produksi dan seharusnya dirawat dengan benar. Bila perangkat medis telah menjalani prosedur penilaian kesesuaian, perawatan seharusnya mengikuti petunjuk pembuat perangkat medis.
26. Pemeriksaan dan perawatan tidak boleh memengaruhi mutu dan keamanan produk gas medisinal. Air yang digunakan untuk pengujian tekanan hidrostatis yang dilakukan pada tabung seharusnya setidaknya memenuhi persyaratan mutu air minum.
27. Sebagai bagian dari pemeriksaan dan perawatan, terhadap tabung seharusnya dilakukan pemeriksaan visual secara internal sebelum katup ditautkan, untuk memastikan tabung tidak terkontaminasi air atau kontaminan lain. Hal tersebut seharusnya dilakukan jika:
 - a. tabung masih baru dan baru pertama kali digunakan dalam pelayanan gas medisinal;

- b. setelah menjalani uji tekanan hidrostatis atau yang setara dimana katup dilepaskan;
- c. setiap penggantian katup.

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

- 28. Kegiatan perawatan dan perbaikan tabung, tangki kriogenis mobil, dan katup adalah tanggung jawab pembuat produk medisinal. Jika kegiatan ini disubkontrakkan, seharusnya hanya dilakukan oleh subkontraktor yang disetujui, dan kontrak seharusnya dibuat yang mencakup kesepakatan teknis. Subkontraktor seharusnya diaudit untuk memastikan bahwa standar yang berlaku dijaga pemenuhannya.
- 29. Seharusnya tersedia sistem untuk memastikan ketertelusuran tabung, tangki kriogenis mobil dan katupnya.
- 30. Sebelum pengisian seharusnya dilakukan pemeriksaan yang mencakup:
 - a. untuk tabung baru, pemeriksaan dilakukan sesuai prosedur yang ditetapkan, untuk memastikan masih ada tekanan positif sisa di setiap tabung;
 - i. apabila tabung dilengkapi dengan katup penahan tekanan minimum, jika tidak ada tanda yang menunjukkan ada tekanan positif sisa, kelayakan fungsi katup seharusnya diperiksa dan jika katup menunjukkan tidak berfungsi dengan baik, seharusnya tabung disingkirkan untuk diperbaiki;
 - ii. apabila tabung tidak dilengkapi dengan katup penahan tekanan minimum, jika tidak ada tekanan positif sisa minimum, tabung seharusnya dipisahkan untuk diambil tindakan tambahan demi memastikan bahwa tabung tidak terkontaminasi air atau kontaminan lain; tindakan tambahan tersebut dapat berupa inspeksi visual secara internal yang dilanjutkan dengan pembersihan sesuai metode yang tervalidasi;
 - b. pemastian bahwa semua label *batch* sebelumnya telah dilepas;
 - c. bahwa label produk yang rusak telah dilepas dan diganti;
 - d. visual bagian luar tiap tabung, tangki kriogenis mobil, dan katup terhadap penyok, noda bakar bekas las, debris, kerusakan lain, dan kontaminasi oli atau pelumas; pembersihan seharusnya dilakukan jika perlu;
 - e. sambungan katup tiap tabung atau tangki kriogenis untuk memastikan bahwa sambungan katup keluar ini adalah tipe yang tepat digunakan untuk gas medisinal yang akan diisi;
 - f. tanggal pengujian katup berikut (jika katup perlu diuji secara berkala);

- g. tabung atau tangki kriogenis untuk memastikan bahwa setiap pengujian yang dipersyaratkan oleh peraturan nasional atau internasional (misal uji tekanan hidrostatik atau yang setara untuk tabung) telah dilakukan dan masih berlaku; dan
- h. untuk memastikan bahwa setiap wadah diberi kode warna seperti yang ditentukan dalam dokumen izin edar (pengodefikasian warna standar nasional/internasional yang relevan).

- 31. Suatu *batch* seharusnya ditetapkan untuk kegiatan pengisian.
- 32. Tabung yang dikembalikan untuk diisi ulang seharusnya disiapkan dengan hati-hati untuk memperkecil risiko kontaminasi sesuai dengan prosedur yang diuraikan dalam dokumen izin edar. Prosedur tersebut yang mencakup pengeluaran sisa gas dari dalam tabung dan/atau penyemburan (*purge*) seharusnya divalidasi.

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

- 33. Tangki kriogenis mobil yang telah dikembalikan untuk diisi ulang seharusnya disiapkan dengan hati-hati untuk meminimalkan risiko kontaminasi, sesuai dengan prosedur yang ditetapkan dalam dokumen izin edar. Terutama, tangki mobil tanpa tekanan positif sisa seharusnya disiapkan dengan menggunakan metode yang telah divalidasi.
- 34. Seharusnya dilakukan pemeriksaan yang sesuai untuk memastikan bahwa setiap tabung kriogenis/kriogenis mobil telah diisi dengan benar.
- 35. Setiap tabung yang terisi seharusnya diuji kebocoran menggunakan metode yang sesuai, sebelum memasang segel pengaman (*tamper-evident seals*) (lihat angka 36). Metode pengujian tidak boleh menimbulkan kontaminan terhadap katup pengeluaran dan jika perlu, uji ini seharusnya dilakukan setiap kali setelah tiap pengambilan sampel untuk pemeriksaan mutu.
- 36. Setelah pengisian, katup tabung seharusnya diberi penutup untuk melindungi katup pengeluaran dari kontaminan. Tabung dan tangki kriogenis mobil seharusnya dilengkapi dengan segel pengaman (*tamper-evident seals*).
- 37. Setiap tabung atau tangki kriogenis mobil seharusnya diberi label. Nomor *batch* dan tanggal kedaluwarsa dapat dicantumkan pada label terpisah.
- 38. Dalam kasus gas medisinal yang diproduksi dengan mencampur dua atau lebih gas berbeda (dicampur secara *in-line* sebelum pengisian atau langsung ke tabung), proses pencampuran seharusnya divalidasi untuk memastikan bahwa gas dicampur dengan benar pada setiap tabung dan campuran adalah homogen.

PENGAWASAN MUTU

- 39. Setiap *batch* gas medisinal (tabung, tangki kriogenis mobil, tangki rumah sakit) seharusnya diuji sesuai dengan persyaratan izin edar dan disertifikasi.

40. Kecuali ada ketentuan yang berbeda dari dokumen izin edar, pola pengambilan dan analisis sampel yang akan dilakukan seharusnya sesuai, untuk tabung dengan ketentuan berikut:
- a. Untuk satu jenis gas medisinal akan diisikan melalui *manifold* tabung-ganda, setidaknya satu tabung produk dari satu siklus pengisian *manifold* seharusnya diuji terhadap identitas dan kadar tiap kali penggantian tabung dari *manifold*.
 - b. Dalam hal satu jenis gas medisinal diisi ke dalam tabung serentak dalam satu waktu, paling sedikit satu tabung, dari setiap siklus pengisian berkesinambungan, seharusnya diuji terhadap identitas dan kadarnya. Contoh siklus pengisian berkesinambungan adalah satu giliran (*shift*) produksi dengan petugas, peralatan dan satu *batch* gas ruahan.
Dalam hal gas medisinal diproduksi dengan mencampurkan dua atau lebih jenis gas yang berbeda ke dalam tabung dengan menggunakan *manifold* yang sama, gas dari setiap tabung seharusnya diuji kadar dan identitasnya dari tiap komponen gas. Jika ada eksipien, pengujian identitas dapat dilakukan pada satu tabung setiap siklus pengisian *manifold* (atau setiap siklus pengisian berkesinambungan jika tabung diisi serentak). Pengujian dapat dilakukan terhadap jumlah tabung yang lebih sedikit apabila menggunakan sistem pengisian otomatis yang tervalidasi.
 - c. Campuran gas seharusnya mengikuti prinsip yang diberlakukan terhadap gas tunggal apabila dilakukan pengujian berjajar-berkesinambungan (*continuous in-line testing*) terhadap campuran gas yang akan diisikan.

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

Pengujian kadar air seharusnya dilakukan kecuali jika dapat dijustifikasi.

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

41. Kecuali ada ketentuan yang berbeda yang dipersyaratkan pada izin edar, pengujian akhir isi tangki kriogenis mobil seharusnya mencakup pengujian kadar dan identitas dari setiap tangki. Pengujian setiap *batch* seharusnya dilakukan jika telah dibuktikan bahwa atribut kritis dari gas sisa di setiap tangki sebelum pengisian kembali tetap terjaga.
42. Tangki kriogenis yang disimpan oleh pelanggan (tangki rumah sakit atau tangki kriogenis rumah) akan diisi kembali di tempat dengan menggunakan tangki terdedikasi, tidak perlu diambil sampelnya setelah pengisian, dengan syarat sertifikat analisis isi truk tangki disertakan pada saat pengiriman. Namun, seharusnya dibuktikan bahwa spesifikasi gas di dalam tangki terjaga selama pengisian kembali berikut.
43. Sampel pembanding dan pertinggal tidak diperlukan kecuali jika ditentukan lain.

44. Studi stabilitas *on-going* tidak diperlukan dalam kasus studi stabilitas awal telah diganti dengan data bibliografi.

PENGIRIMAN GAS KEMASAN

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

GLOSARIUM

Bundel tabung

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

Evakuasi

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

Gas

Subtansi yang berbentuk gas secara sempurna pada tekanan 1,013 bar dan suhu +20°C atau memiliki tekanan uap melebihi 3 bar pada suhu 50°C.

Gas bahan baku aktif

Setiap gas yang dimaksudkan sebagai zat aktif untuk produk Obat.

Gas bertekanan

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

Gas cair

Gas, dikemas untuk pengiriman, sebagian berbentuk cair (atau padat) pada suhu di atas - 50°C.

Gas kriogenis

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

Gas medisinal

Semua gas atau campuran gas yang diklasifikasikan sebagai produk medisinal.

Impuritas residual teoritis maksimum

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

Katup

Perangkat untuk membuka dan menutup.

Katup penahan tekanan minimum

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

Katup satu-arah

Katup yang menjaga aliran hanya satu arah.

Manifold

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

Pemisahan udara

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

Penyemburan (dengan gas)

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

Tabung

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

Tangki

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

Tangki kriogenis mobil

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

Tangki kriogenis rumah

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

Truk Tangki

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

Uji tekanan hidrostatik

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

Ventilasi

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

Wadah

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

ANEKS 4

PEMBUATAN INHALASI DOSIS TERUKUR BERTEKANAN

PRINSIP

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

Ada 2 (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 DAN FASILITAS DAN PERALATAN

1. Pembuatan dan pengisian seharusnya sedapat mungkin dilakukan dengan sistem tertutup.
2. Jika produk atau komponen yang bersih terpapar udara, maka udara yang masuk ke dalam ruangan seharusnya disaring serta memenuhi persyaratan kelas kebersihan D dan jalan masuk ke ruangan seharusnya melalui ruang penyangga.
3. Suhu dan kelembaban ruang pembuatan dan pengisian seharusnya dikendalikan sedemikian rupa untuk mencegah kondensasi dan penguapan propelan.
4. Jika berat jenis propelan yang digunakan lebih besar dari udara, seharusnya disediakan penghisap udara di dekat lantai.
5. Seharusnya berhati-hati jika menggunakan propelan yang mudah terbakar. Untuk mencegah ledakan api, seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya divalidasi.
8. Wadah dan katup seharusnya dibersihkan untuk memastikan tidak ada sisa kontaminan seperti bahan pembantu operasional (misal: pelumas) atau cemaran mikrob.
9. Wadah dan katup yang telah dibersihkan seharusnya selalu disimpan di dalam wadah yang bersih dan tertutup dan selalu dicegah terhadap kontaminasi selama penanganan selanjutnya. Wadah seharusnya disediakan di jalur pengisian dalam keadaan bersih atau dibersihkan di tempat (*in-line*) segera sebelum dilakukan proses pengisian.
10. Seluruh propelan (bentuk cair atau gas) seharusnya disaring untuk menghilangkan partikel yang lebih besar dari 0,2 mikron.
11. Seharusnya dijaga agar suspensi selalu homogen sejak dari awal hingga selesai proses pengisian.
12. Untuk mencegah kebasahan masuk ke dalam produk, ujung saluran pengisian seharusnya selalu dibilas (*purged*) dengan gas nitrogen kering atau udara kering atau tindakan lain.
13. Tangki dan alat lain seharusnya dibersihkan sesuai prosedur pembersihan yang telah divalidasi untuk memastikan bebas dari kontaminan.
14. Hanya tangki serta alat yang bersih dan kering saja yang boleh digunakan.
15. Jika dilakukan proses pengisian ganda, perlu dipastikan bahwa kedua pengisian menghasilkan berat yang benar untuk memperoleh komposisi yang benar. Untuk tujuan ini pemeriksaan berat 100% pada tiap tahap sangat dianjurkan.
16. Tiap wadah terisi seharusnya diperiksa terhadap kebocoran.
17. Uji kebocoran seharusnya dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah cemaran mikrob atau sisa kelembaban.
18. Uji fungsi katup seharusnya dilakukan terhadap tiap wadah terisi setelah disimpan dalam waktu tertentu.

ANEKS 5

PEMBUATAN PRODUK DARI DARAH ATAU PLASMA MANUSIA

PRINSIP

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

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

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

Tindakan yang diperlukan seharusnya 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 seharusnya diberlakukan. Tindakan ini seharusnya juga meliputi standar lain dan standar *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 seharusnya 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 seharusnya sesuai dengan Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi.

PERSONALIA DAN PELATIHAN

3. Pembentukan dan pemeliharaan sistem pemastian mutu yang

memuaskan dan pembuatan produk yang benar tergantung pada kehandalan personel. Oleh sebab itu seharusnya hanya personel kompeten yang melaksanakan semua tugas sesuai prosedur yang terdokumentasi.

4. Bidang tanggung jawab dan garis kewenangan personel kunci seharusnya tergambar pada bagan organisasi.
5. Nama dan uraian tugas personel kunci seharusnya didokumentasi.
6. Personel seharusnya menunjukkan kompetensinya dalam melaksanakan tugas yang diberikan kepadanya.
7. Personel kunci seharusnya mempunyai kewenangan yang memadai untuk melaksanakan tanggung jawab. Seharusnya personel yang sesuai mewakili personel kunci pada ketidakhadirannya untuk melaksanakan tugas dan fungsinya.
8. Tidak boleh ada tanggung jawab yang tidak jelas atau tumpang tindih yang menimbulkan konflik dalam pelaksanaan CPOB. Tanggung jawab yang diserahkan pada tiap personel tidak boleh mengurangi efektivitas pelaksanaan dari tugas yang diberikan.
9. Personel kunci yang bertanggung jawab dalam mengelola dan mengawasi produksi, pemastian mutu dan pengawasan mutu, seharusnya memiliki kompetensi yang diperlukan untuk menjamin bahwa produk darah yang dihasilkan memenuhi standar dan spesifikasi yang dipersyaratkan secara konsisten.
10. Pelatihan dan program pengembangan personel seharusnya dikembangkan sesuai kebutuhan yang diidentifikasi. Program ini seharusnya didokumentasi dan meliputi pelatihan berlanjut dan pelatihan penyegaran.
11. Seharusnya tersedia mekanisme formal untuk menentukan kompetensi pelatih dan penilai internal yang masing-masing dapat memberikan pelatihan dan menilai kompetensi yang dilatih.
12. Bagi personel di unit yang terletak jauh dari lokasi lembaga yang memiliki izin, yaitu yang melakukan suatu tahap pembuatan, seharusnya 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 seharusnya memiliki ukuran, konstruksi dan lokasi yang sesuai untuk dapat menjalankan kegiatan, pembersihan dan pemeliharaan yang benar. Pengambilan, pemrosesan dan pengujian darah dan plasma tidak boleh dilakukan di dalam area yang sama. Seharusnya tersedia fasilitas yang sesuai untuk mewawancarai donor

agar wawancara dapat dilakukan secara pribadi.

15. Peralatan untuk pembuatan, pengambilan dan pengujian seharusnya didesain, dikualifikasi dan dipelihara agar sesuai dengan tujuan penggunaannya dan tidak menimbulkan bahaya. Pemeliharaan dan kalibrasi seharusnya 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 seharusnya dinyatakan dengan jelas dan terbukti efektif. Kepatuhan pada metode ini seharusnya dipertahankan.
18. Label nomor donasi harus diperiksa kembali secara independen untuk memastikan bahwa label pada kemasan darah, tube sampel dan catatan donasi adalah identis.
19. Kantong darah dan sistem aferesis seharusnya diperiksa apakah ada kerusakan atau kontaminasi sebelum digunakan untuk mengambil darah atau plasma. Untuk memastikan ketertelusuran, nomor *batch* kantong darah dan sistem aferesis seharusnya dicatat.

UJI SCREENING UNTUK SCREENING PENANDA INFEKSI

20. Donor darah seharusnya diuji pada tiap donasi terhadap antibodi HIV – 1/ HIV -2, antibodi HCV, sifilis dan HBsAg.
21. Darah dan komponen darah seharusnya diuji terhadap agens infeksi atau penanda (*marker*) lain sesuai persyaratan instansi kesehatan pemerintah yang kompeten/berwenang. Daftar ini seharusnya 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 seharusnya 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, seharusnya dipisahkan dari penggunaan untuk terapi. Darah/komponen darah seharusnya dilabel sebagai reaktif dan disimpan terpisah atau dimusnahkan.
24. Kriteria keberterimaan dan penolakan hasil uji seharusnya dirinci dalam prosedur.
25. Sampel untuk keperluan uji ulang tiap donasi seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya didokumentasikan dalam prosedur tetap. Tinjauan-kebelakang (*look-back*) seharusnya 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 *batch* seharusnya selalu dilakukan. Kebutuhan akan penarikan kembali *batch* bersangkutan seharusnya 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 seharusnya 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, seharusnya disampaikan.

BANGUNAN DAN FASILITAS

Area Penerimaan dan Penyimpanan Barang

28. Apabila area pengiriman berada di lokasi yang berbeda dengan area penyimpanan, seharusnya ada persyaratan penyimpanan yang tepat selama menunggu transportasi.

29. Seluruh persyaratan seharusnya 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 seharusnya dilakukan langkah untuk menghindari kontaminasi silang terhadap produk yang telah diproses oleh produk yang belum diproses; seharusnya digunakan bangunan dan fasilitas dan peralatan khusus untuk produk yang sudah diproses.
31. Bangunan dan fasilitas yang digunakan untuk menyiapkan komponen darah dalam sistem tertutup (*closed system*) seharusnya dijaga dalam kondisi bersih serta higienis dan muatan pencemaran mikrob pada peralatan kritis, permukaan dan lingkungan tempat penyiapan seharusnya 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*) seharusnya 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 mikrob. Personel yang melakukan proses terbuka seharusnya mengenakan pakaian yang tepat dan seharusnya memperoleh pelatihan teratur dalam pengerjaan aseptik. Proses aseptik seharusnya divalidasi (proses terbuka termasuk “pelanggaran” integritas dari “sistem-tertutup”, yang dapat mengakibatkan risiko pencemaran mikrob).
33. Semua persyaratan lain seharusnya sesuai dengan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

PERALATAN

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

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

SANITASI DAN HIGIENE

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

Higiene Perorangan

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

Sanitasi Bangunan dan Fasilitas

44. Limbah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Limbah seharusnya 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 seharusnya sesuai dengan Bab 3 Bangunan dan Fasilitas dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Pembersihan dan Sanitasi Peralatan

46. Metode pembersihan dengan vakum dan basah lebih diutamakan. Udara bertekanan dan sikat seharusnya digunakan dengan cermat dan sedapat mungkin dihindarkan, karena metode ini meningkatkan risiko kontaminasi produk.
- a. Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindahkan dan penyimpanan bahan pembersih seharusnya 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 seharusnya dibuat dan dipatuhi. Prosedur ini seharusnya didesain sedemikian rupa untuk menghindari kontaminasi peralatan disebabkan bahan pembersih atau bahan sanitasi, dan minimal mencakup penanggung jawab untuk pembersihan, jadwal pembersihan, metode, alat dan bahan yang digunakan untuk kegiatan pembersihan, serta metode masing-masing untuk pembongkaran dan pemasangan kembali peralatan yang tepat demi memastikan pembersihan yang benar dan, apabila perlu, metode sterilisasi, penyingkiran identifikasi *batch* terdahulu serta pemberian perlindungan peralatan yang telah dibersihkan terhadap kontaminasi sebelum digunakan.
 - c. Catatan pembersihan, sanitasi, sterilisasi dan pemeriksaan sebelum digunakan seharusnya disimpan.

Validasi Prosedur Pembersihan dan Sanitasi

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

PRODUKSI

Penyediaan Komponen

49. Bahan sumber atau bahan awal untuk penyediaan komponen darah adalah donasi darah yang diambil dari donor yang sesuai. Mutu komponen ini dipastikan dengan pengendalian seluruh tahap produksi, termasuk identifikasi, pelabelan, kondisi penyimpanan, pengemasan dan pengirimannya.
50. Prosedur seharusnya merinci spesifikasi bahan yang akan memengaruhi mutu produk akhir. Terutama seharusnya 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 standar ini berlaku.

Pelabelan

52. Darah yang dikumpulkan, produk antara dan komponen darah akhir seharusnya diberi label yang mencantumkan informasi mengenai identitas dan status pelulusan. Baik tipe label yang harus digunakan maupun metodologi pemberian label seharusnya diuraikan dalam prosedur tertulis.

53. Label pada produk darah yang telah diluluskan untuk dipasokkan seharusnya meliputi informasi berikut:

- a. nama produk dan, di mana berlaku, kode produk;
- b. nomor lot atau *batch*;
- c. tanggal kedaluwarsa dan, di mana berlaku, tanggal pembuatan;
- d. label peringatan, bahwa produk dapat menyebarkan agens infeksi (kecuali bagi plasma untuk fraksinasi lanjut). Apabila produk dilengkapi brosur informasi, peringatan ini dapat dicakup dalam informasi produk; dan
- e. untuk produk darah autologus, label seharusnya juga mencantumkan nama dan identifikasi unik bagi pasien serta pernyataan "Donasi Autologus".

Pelulusan Produk

54. Seluruh persyaratan yang relevan berlaku.

55. Apabila terjadi produk akhir tidak dapat diluluskan, pemeriksaan seharusnya 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, seharusnya segera dilakukan pembaharuan catatan donor untuk memastikan bahwa donor tersebut tidak dapat memberi donasi lebih lanjut.

Penyimpanan dan Pengiriman

56. Bahan seharusnya disimpan sesuai instruksi pembuat.

57. Pengangkutan bahan antara tempat yang berlainan seharusnya 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 seharusnya diperiksa dan divalidasi. Hal ini juga berlaku untuk pengiriman produk.

59. Prosedur tertulis seharusnya tersedia untuk memastikan pengendalian

atas penyimpanan produk selama masa edar/simpan, termasuk transportasi yang mungkin diperlukan.

60. Kegiatan penyimpanan dan pengiriman seharusnya dilakukan dengan cara yang aman dan terkendali untuk memastikan mutu produk sepanjang waktu penyimpanan dan menghindari terjadi kecampurbauran produk darah.
61. Prosedur seharusnya merinci cara penerimaan, penanganan dan penyimpanan bahan dan komponen darah.
62. Seharusnya tersedia suatu sistem untuk menjaga dan mengendalikan penyimpanan komponen darah selama masa edar/simpan, termasuk segala transportasi bila diperlukan.
63. Darah autologus dan komponen darah seharusnya disimpan terpisah.
64. Sebelum dikirim seharusnya produk diperiksa secara visual.
65. Pengiriman produk seharusnya dilakukan oleh personel yang diberi wewenang. Seharusnya dibuat catatan tentang identifikasi personel yang mengirim dan personel yang menerima komponen.
66. Seharusnya tersedia prosedur untuk memastikan bahwa pada saat pengiriman semua produk yang dikeluarkan telah diluluskan secara formal.
67. Kemasan seharusnya memiliki konstruksi yang cukup kuat agar dapat memberi perlindungan terhadap kerusakan dan dapat mempertahankan kondisi penyimpanan yang dapat diterima bagi produk selama transportasi.
68. Produk yang telah terkirim tidak boleh dikembalikan dengan pengiriman berikut, kecuali langkah sebagai berikut telah dilakukan:
 - a. prosedur untuk pengembalian diatur dalam kontrak; dan
 - b. tiap produk yang dikembalikan disertai pernyataan yang ditandatangani dan diberi tanggal bahwa kondisi penyimpanan yang disetujui telah dipenuhi.
69. Semua persyaratan lain seharusnya sesuai dengan Bab 5 Produksi.

PENGAWASAN MUTU

Pengawasan Mutu Darah dan Plasma

70. Darah atau plasma yang digunakan sebagai bahan awal untuk membuat produk darah seharusnya diambil oleh unit/lembaga pengambilan darah dan diuji di laboratorium yang disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.
71. Prosedur untuk menentukan kesesuaian orang untuk mendonasi darah dan plasma, yang akan digunakan sebagai sumber untuk membuat produk darah, serta hasil pengujian donasi seharusnya didokumentasikan oleh unit/lembaga pengambilan darah dan

seharusnya tersedia bagi industri produk darah.

72. Pemantauan mutu produk darah seharusnya dilakukan sedemikian rupa sehingga segala penyimpangan dari spesifikasi mutu dapat dideteksi.
73. Seharusnya tersedia metode untuk membedakan secara jelas produk atau produk antara yang sudah melalui proses penghilangan atau inaktivasi virus dari yang belum diproses.
74. Metode validasi yang digunakan untuk menghilangkan atau menginaktivasi virus tidak boleh dilaksanakan dalam fasilitas produksi, agar tidak menimbulkan risiko kontaminasi oleh virus yang digunakan untuk kegiatan validasi pada pembuatan rutin.
75. Produk darah yang dikembalikan karena tidak digunakan tidak boleh digunakan kembali (lihat juga Bab 5 Produksi angka 5.173).
76. Sebelum donasi darah dan plasma atau produk yang berasal dari keduanya diluluskan untuk penyerahan dan/atau untuk fraksinasi, bahan ini seharusnya diuji dengan menggunakan metode yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitasnya terhadap penanda dari agens penyebar penyakit spesifik berikut:
 - a. HBsAg;
 - b. Antibodi terhadap HIV 1 dan HIV 2; dan
 - c. 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, seharusnya diperiksa dan divalidasi. Hal ini berlaku juga pada pengiriman produk.
78. Kumpulan plasma homogen pertama (misalnya setelah pemisahan *cryoprecipitate*) seharusnya diuji dengan menggunakan metode pengujian yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitasnya, dan ditemukan nonreaktif terhadap penanda agen penyebar penyakit spesifik berikut:
 - a. HBsAg;
 - b. Antibodi terhadap HIV 1 dan HIV 2; dan
 - c. Antibodi terhadap HCV.

Kumpulan darah/plasma yang ditegaskan positif harus ditolak.

79. Hanya *batch* 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 seharusnya mempertimbangkan perkembangan pengetahuan yang muncul seperti agens infeksi dan ketersediaan metode pengujian yang tepat.
81. Label pada masing-masing unit plasma yang disimpan untuk pengumpulan (*pooling*) dan fraksinasi seharusnya 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 *batch* wadah, suhu penyimpanan, volume atau bobot total plasma, tipe antikoagulan yang digunakan serta tanggal pengambilan dan/atau pemisahan.
82. Untuk mengurangi pencemaran mikrob dalam plasma untuk fraksinasi atau penyusupan bahan asing, proses pencairan dan pengumpulan seharusnya dilakukan minimal dalam area kelas C (atau kelas yang lebih tinggi), dengan mengenakan pakaian yang tepat, dan di samping itu, seharusnya dipakai masker serta sarung tangan. Metode yang digunakan untuk membuka kantong, pengumpulan, dan pencairan seharusnya dipantau secara teratur, misalnya dengan pengujian *bioburden*. Persyaratan ruang bersih untuk semua penanganan terbuka lain seharusnya memenuhi persyaratan CPOB.

Praktik Pengawasan Mutu

83. Di mana berlaku, seharusnya tersedia prosedur tertulis pengawasan mutu, termasuk penggunaan pola pengambilan sampel, untuk memastikan bahwa semua tahap pembuatan yang kritis mulai pengambilan darah atau plasma hingga produk jadi memenuhi kriteria keberterimaan yang ditetapkan. Hal berikut ini seharusnya dicakup:
 - a. jumlah sampel yang diperlukan seharusnya dinilai menurut kriteria tertulis yang ditentukan sebelumnya;
 - b. pengambilan sampel seharusnya meliputi semua lokasi kegiatan dan relevan terhadap tahap-tahap pembuatan yang dilakukan di tiap lokasi;
 - c. apabila pengumpulan sampel dilakukan, prosedur dan catatan seharusnya merinci bila pengumpulan dilakukan sebelum pengujian dan seharusnya ditunjang dengan data validasi yang memverifikasi bahwa prosedur pengumpulan dapat diterima; dan
 - d. catatan seharusnya mengidentifikasi dengan jelas berapa sampel donasi yang diseleksi.

Pemantauan Mutu

84. Pengawasan mutu darah dan komponen darah seharusnya dilaksanakan sesuai pola pengambilan sampel. Di mana berlaku, cara melakukan pengumpulan sampel sebelum pengujian seharusnya 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 seharusnya mempertimbangkan bahwa komponen terbanyak berasal dari donor tunggal individual dan dinyatakan sebagai satu “*batch*” tunggal.
87. Satu unit darah atau komponen darah tidak boleh diluluskan untuk digunakan bila diuji dengan suatu metode yang integritas produknya dikompromikan.
88. Semua persyaratan lain seharusnya sesuai dengan Bab 7 Pengawasan Mutu.

Pemantauan Pencemaran Mikrob

89. Darah dan komponen darah seharusnya dipantau terhadap pencemaran mikrob 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 seharusnya mempertimbangkan tipe sistem (“terbuka” versus “tertutup”) yang digunakan dalam menyiapkan komponen darah tersebut.
90. Bila dibuktikan terjadi kontaminasi, catatan seharusnya memperlihatkan tindakan yang diambil untuk mengidentifikasi kontaminan dan kemungkinan sumber penyebabnya.

Pengendalian Bahan

91. Spesifikasi untuk darah, bahan awal, larutan tambahan dan bahan pengemas primer atau kantong pengambilan seharusnya tersedia.
92. Semua bahan yang dapat memberikan dampak langsung terhadap mutu produk seharusnya 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 seharusnya sesuai dengan Bab 7 Pengawasan Mutu.

Pemasok dan Subkontraktor

94. Dokumen yang menyatakan bahwa pemasok bahan kritis telah disetujui secara formal seharusnya tersedia.
95. Spesifikasi yang ditetapkan untuk bahan kritis dan disetujui antara pemasok (termasuk laboratorium pengujian) dan industri seharusnya disiapkan. Pengkajian spesifikasi yang teratur seharusnya dilakukan untuk memastikan tetap memenuhi persyaratan terakhir.
96. Bahan kritis tidak boleh digunakan sampai selesai diverifikasi terhadap kesesuaian dengan spesifikasinya. Persetujuan dengan pemasok mengenai batas penolakan seharusnya ditetapkan sebelum melakukan pemasokan.
97. Pemasok bahan kritis seharusnya dievaluasi untuk menilai kesanggupannya memasok bahan yang memenuhi persyaratan. Hal ini dapat dilakukan dengan mengevaluasi pemenuhan sistem mutu oleh pemasok, audit langsung atau dengan cara melakukan akreditasi terhadap standar mutu yang tepat.
98. Dokumentasi pembelian seharusnya berisi deskripsi jelas mengenai bahan atau layanan yang dipenuhi.

Bahan Dalam-Proses

99. Darah dari sesi donor seharusnya diangkut ke tempat pengolahan dalam kondisi suhu yang tepat untuk komponen yang akan disiapkan.
100. Seharusnya tersedia data validasi yang membuktikan bahwa metode transportasi dapat menjaga darah dalam batas suhu yang ditetapkan selama waktu transportasi.
101. Darah dan komponen darah seharusnya 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 seharusnya dilakukan pada suatu tahap pembuatan yang tepat.

Sampel Pertinggal

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

Bahan Non Konform

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 seharusnya diinformasikan segera kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan dan, di mana berlaku, kepada sponsor yang relevan.

Pemusnahan Darah, Plasma atau Produk Antara yang Ditolak

105. Seharusnya 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, seharusnya diperiksa secara visual terhadap kerusakan atau pencemaran sebelum digunakan (sebelum pengambilan darah) dan sebelum produk didistribusikan. Apabila ditemukan kerusakan, pelabelan yang tidak benar atau penampilan yang tidak normal, wadah tidak boleh digunakan, atau, apabila ditemukan setelah diisi, komponen seharusnya disingkirkan dengan benar.
107. Sampel representatif dari tiap lot pereaksi atau larutan seharusnya 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 seharusnya disimpan dengan cara yang aman, saniter dan rapi.
109. Semua pereaksi yang tidak mempunyai tanggal kedaluwarsa seharusnya disimpan sedemikian rupa sehingga yang terlama digunakan lebih dahulu.
110. Pereaksi seharusnya digunakan sesuai instruksi yang disediakan pembuatnya.
111. Sampel representatif dari tiap lot pereaksi atau pelarut yang disebut berikut seharusnya diuji secara teratur untuk menentukan kapasitasnya berkinerja sesuai dengan yang dipersyaratkan:

Pereaksi atau Larutan

Frekuensi Pengujian

Anti Human Serum

Tiap hari penggunaan

Screening Antibodi dan Reverse Grouping Cell

Tiap hari penggunaan

Blood Grouping

Tiap hari penggunaan

Enzim

Tiap hari penggunaan

Lektin

Tiap hari penggunaan

Pereaksi Serologi Sifilis	Tiap hari penggunaan
HIV	Tiap kali digunakan
Pereaksi Uji Hepatitis	Tiap kali digunakan

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

Spesifikasi Produk

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

INSPEKSI DIRI

115. Semua persyaratan lain seharusnya memenuhi Bab 8 Inspeksi Diri.

PENANGANAN KELUHAN TERHADAP PRODUK, PENARIKAN KEMBALI PRODUK DAN PRODUK KEMBALIAN

116. Semua persyaratan lain seharusnya memenuhi Bab 9 Keluhan dan Penarikan Produk dan Bab 5 Produksi angka 5.173 - 5.176.

DOKUMENTASI

117. Semua ketentuan dalam Bab 10 Dokumentasi berlaku. Di samping itu standar berikut ini seharusnya dipatuhi.

Prosedur Tetap

118. Prosedur tetap tertulis seharusnya dibuat dan mencakup seluruh langkah yang harus dipatuhi dalam pengolahan, penyimpanan dan distribusi produk darah. Prosedur ini seharusnya tersedia bagi personel untuk digunakan di area tempat prosedur itu dilaksanakan, kecuali hal ini tidak dapat dilaksanakan.
119. Prosedur tetap tertulis seharusnya mencakup, tapi tidak terbatas pada, uraian berikut ini, di mana berlaku:
- seluruh pengujian dan pengujian ulang yang dilakukan pada komponen darah selama pengolahan, termasuk pengujian penyakit infeksi;
 - suhu penyimpanan dan metode pengendalian suhu penyimpanan untuk semua produk darah dan pereaksi;
 - masa edar/simpan yang ditentukan bagi semua produk jadi;

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

Catatan

- 120. Pencatatan seharusnya 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 seharusnya mudah dibaca dan tidak mudah terhapus serta seharusnya mengidentifikasi personel yang melaksanakan pekerjaan, mencakup tanggal dari seluruh entri, menunjukkan hasil pengujian serta interpretasi hasil uji, menunjukkan tanggal kedaluwarsa yang diberikan kepada produk spesifik dan serinci yang diperlukan untuk dapat memberikan riwayat lengkap dari kegiatan yang dilakukan.
- 122. Seharusnya tersedia catatan yang tepat dari mana dapat ditentukan nomor lot dari suplai dan pereaksi yang digunakan untuk lot atau unit spesifik suatu produk jadi.
- 123. Catatan pengolahan seharusnya meliputi:
 - a. pengolahan produk darah, termasuk hasil dan interpretasi terhadap semua pengujian dan pengujian ulang; dan
 - b. pemberian label, termasuk paraf personel yang bertanggung jawab.
- 124. Catatan penyimpanan dan distribusi seharusnya meliputi:
 - a. masing-masing distribusi dan disposisi produk darah;
 - b. pemeriksaan visual produk darah selama penyimpanan dan saat

- sebelum distribusi;
 - c. suhu penyimpanan, termasuk lembar pencatat suhu yang dipasang; dan
 - d. penyerahan, termasuk catatan pengendalian suhu yang benar.
125. Catatan pengujian kompatibilitas seharusnya 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 seharusnya meliputi:
- a. kalibrasi dan kualifikasi peralatan;
 - b. pemeriksaan kinerja peralatan dan pereaksi;
 - c. pemeriksaan berkala terhadap teknik sterilisasi;
 - d. pengujian berkala terhadap kapasitas wadah pengiriman untuk menjaga suhu yang benar selama transit; dan
 - e. hasil pengujian kehandalan.
127. Laporan dan keluhan mengenai reaksi penggunaan produk, termasuk catatan investigasi dan tindak lanjut seharusnya disimpan.
128. Catatan umum seharusnya mencakup:
- a. sterilisasi suplai dan pereaksi yang disiapkan dalam fasilitas, termasuk tanggal, interval waktu, suhu dan caranya;
 - b. personel yang bertanggung jawab;
 - c. kekeliruan dan kecelakaan;
 - d. catatan pemeliharaan peralatan dan pabrik secara umum;
 - e. bahan/alat bantu dan pereaksi, termasuk nama pembuat atau pemasok, nomor lot tanggal kedaluwarsa dan tanggal penerimaan; dan
 - f. disposisi bahan/alat bantu dan pereaksi yang ditolak, yang digunakan dalam pengolahan serta pengujian kompatibilitas komponen darah dan produk darah.
129. Catatan mengenai produk darah seharusnya disimpan selama waktu tertentu yang melewati tanggal kedaluwarsa untuk memfasilitasi pelaporan segala reaksi klinis yang tidak diinginkan. Masa penyimpanan tidak boleh kurang dari 5 tahun dihitung setelah catatan pengolahan *batch* dilengkapi atau 6 bulan setelah tanggal kedaluwarsa produk individual; tanggal terakhir adalah yang diberlakukan.

Prosedur dan Catatan Distribusi dan Penerimaan

130. Prosedur distribusi dan penerimaan seharusnya mencakup sistem yang dapat menentukan dengan segera distribusi dan penerimaan tiap unit untuk memfasilitasi penarikan kembali produk, bila diperlukan.
131. Catatan distribusi seharusnya meliputi informasi untuk memfasilitasi identifikasi nama dan alamat penerima, tanggal dan jumlah yang diserahkan, nomor lot dari unit dan tanggal kedaluwarsa.

Catatan Reaksi Merugikan

132. Catatan pelaporan keluhan mengenai reaksi merugikan berkenaan dengan suatu unit produk darah yang timbul akibat pengolahan produk darah seharusnya disimpan. Investigasi menyeluruh terhadap tiap reaksi merugikan yang dilaporkan seharusnya dilakukan. Laporan tertulis mengenai investigasi terhadap reaksi merugikan, termasuk kesimpulan dan tindak lanjut, seharusnya 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 seharusnya diteruskan kepada dan disimpan oleh industri.
133. Apabila komplikasi akibat pemakaian produk darah dikonfirmasi berakibat fatal, seharusnya Badan Pengawas Obat dan Makanan diberitahu melalui telepon atau faksimile sesegera mungkin; pelaporan tertulis mengenai investigasi seharusnya disampaikan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam 7 (tujuh) hari setelah kejadian fatal oleh lembaga yang memberikan produk kepada pasien.

ANEKS 6

PEMBUATAN OBAT UJI KLINIK

PENDAHULUAN

Aneks ini menentukan perangkat yang tepat untuk mengatasi masalah-masalah spesifik mengenai Obat uji klinik terkait dengan CPOB. Perangkat bersifat fleksibel terhadap perubahan-perubahan seiring dengan bertambahnya pemahaman tentang proses dan sesuai dengan tahap pengembangan produk.

Obat uji klinik adalah bentuk sediaan farmasi dari bahan aktif atau plasebo yang diuji atau digunakan sebagai referensi dalam uji klinik, termasuk produk yang memiliki izin edar ketika digunakan atau diformulasikan atau dikemas dengan cara yang berbeda dari bentuk yang telah mendapat izin edar, atau saat digunakan untuk indikasi yang tidak diizinkan, atau saat digunakan untuk mendapatkan informasi lebih lanjut tentang bentuk yang diizinkan.

Pembuatan didefinisikan sebagai pembuatan keseluruhan dan/atau sebagian, serta berbagai proses pengemasan dan pelabelan (termasuk kegiatan ketersamaran).

Obat uji klinik harus dibuat dengan menerapkan cara pembuatan yang menjamin mutu Obat untuk menjaga keamanan subjek serta keandalan dan ketangguhan data klinik yang dihasilkan dalam uji klinik (CPOB).

Persyaratan CPOB untuk Obat uji klinik ditetapkan dalam standar ini. Bagian-bagian lain dari standar CPOB juga memberikan panduan yang bermanfaat dan seharusnya dipertimbangkan.

Prosedur seharusnya dibuat sesuai dengan sistem mutu dan memungkinkan perubahan seiring dengan peningkatan pemahaman tentang proses, dan sesuai dengan tahap pengembangan produk. Dalam uji klinik, tambahan risiko mungkin terjadi pada subjek uji klinik dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan produk yang sudah beredar.

Penerapan CPOB untuk pembuatan dan importasi Obat uji klinik bertujuan untuk menjamin subjek uji klinik tidak berada dalam kondisi berisiko dan hasil uji klinik tidak dipengaruhi oleh keamanan, mutu atau khasiat yang tidak memadai akibat dari proses pembuatan atau importasi yang tidak baik (catatan: penyebutan 'importasi' di sini dan di bagian lain aneks ini mengacu pada kegiatan importasi ke negara yang bersangkutan, yang seharusnya dilakukan sesuai dengan peraturan/persyaratan yang berlaku). Demikian juga, hal ini bertujuan untuk menjamin konsistensi antar *batch* Obat uji klinik yang sama, yang digunakan di dalam uji klinik yang sama atau berbeda, dan bahwa perubahan selama pengembangan Obat uji klinik didokumentasikan dan dijustifikasi dengan memadai.

Pembuatan Obat uji klinik lebih kompleks dan dibandingkan dengan produk yang beredar karena:

- a. kekurangan pengalaman rutin;
- b. variasi desain uji klinik;

- c. konsekuensi desain pengemasan;
- d. pengacakan dan ketersamaran yang dapat meningkatkan risiko kontaminasi silang dan kecampurbauran;
- e. kekurangpengetahuan mengenai potensi dan toksisitas Obat serta validasi proses yang tidak lengkap;
- f. Obat uji klinik berupa produk yang beredar yang dikemas ulang atau dimodifikasi dengan cara tertentu.

Kompleksitas tersebut membutuhkan sistem mutu yang efektif. Oleh karena itu, dibutuhkan personel yang bertanggung jawab, memiliki pemahaman menyeluruh dan sudah mendapat pelatihan tentang pelaksanaan CPOB untuk Obat uji klinik. Produsen dan sponsor uji klinik harus bekerja sama menerapkan dan mematuhi CPOB untuk Obat uji klinik, dan tertuang dalam perjanjian teknis antara sponsor dan produsen.

RUANG LINGKUP

Aneks ini berlaku untuk pembuatan dan/atau importasi Obat uji klinik untuk digunakan pada manusia. Rekonstitusi Obat uji klinik tidak dianggap sebagai kegiatan pembuatan dan karena itu tidak tercakup dalam aneks ini.

Rekonstitusi dipahami sebagai proses pelarutan atau dispersi Obat uji klinik sebelum pemberian Obat ke subjek uji klinik, atau pengenceran atau pencampuran Obat uji klinik dengan beberapa bahan lain yang digunakan sebagai pembawa untuk tujuan pemberian ke subjek uji klinik.

Proses rekonstitusi harus dilakukan sedekat mungkin dengan waktu pemberian dan harus ditetapkan dalam *dossier* pengajuan uji klinik dan dokumen yang tersedia di lokasi uji klinik. Kegiatan ini tidak dilakukan di tempat pembuatan.

Rekonstitusi tidak termasuk pencampuran beberapa bahan, termasuk zat aktif, untuk membuat Obat uji klinik.

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

Aneks ini tidak berlaku untuk aktivitas yang tercantum di bawah ini:

- a. Pelabelan ulang atau pengemasan ulang dilakukan oleh apoteker atau orang lain yang diberikan wewenang pada rumah sakit dan/atau fasilitas pelayanan kesehatan lain yang ditunjuk secara eksklusif untuk berpartisipasi pada pelaksanaan uji klinik yang sama;
- b. Penyiapan sediaan radiofarmaka yang digunakan sebagai Obat uji klinik diagnostik dilakukan oleh radiofarmasis untuk melakukan proses tersebut pada rumah sakit yang ditunjuk secara eksklusif untuk berpartisipasi pada pelaksanaan uji klinik yang sama;
- c. Penyiapan Obat untuk digunakan sebagai Obat uji klinik, yang dilakukan di rumah sakit dan/atau fasilitas pelayanan kesehatan lain yang ditunjuk secara eksklusif untuk berpartisipasi pada pelaksanaan uji klinik yang sama.

Meskipun aneks ini tidak berlaku untuk aktivitas yang tercantum di atas, seharusnya, sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan, proses tersebut tunduk pada persyaratan yang sesuai dan proporsional untuk menjamin keamanan subjek uji klinik serta keandalan dan ketangguhan data yang dihasilkan dalam uji klinik.

SISTEM MUTU INDUSTRI FARMASI

1. Sistem mutu Industri Farmasi yang didesain, dibuat dan diverifikasi oleh Industri Farmasi seharusnya diuraikan dalam prosedur tertulis, dengan mempertimbangkan ketentuan dalam Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi, sebagaimana berlaku, untuk Obat uji klinik.
2. Spesifikasi dan prosedur pembuatan produk dapat diubah selama pengembangan produk tetapi pengawasan penuh dan ketertelusuran terhadap perubahan seharusnya dipertahankan.
3. Penyimpangan terhadap spesifikasi dan instruksi yang telah ditetapkan sebelumnya seharusnya didaftarkan, diselidiki dan tindakan korektif dan pencegahan dimulai sebagaimana mestinya.
4. Seleksi, kualifikasi, persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan awal, bersama dengan pembelian dan penerimaannya, seharusnya didokumentasikan sebagai bagian dari sistem mutu Industri Farmasi untuk menjamin integritas rantai pasokan dan melindungi dari produk palsu. Tingkat pengawasan seharusnya sepadan dengan risiko yang ditimbulkan oleh masing-masing bahan, dengan mempertimbangkan sumbernya, proses pembuatan, kompleksitas rantai pasokan dan penggunaan akhir bahan yang dimasukkan ke dalam Obat uji klinik. Bukti pendukung untuk setiap persetujuan pemasok dan persetujuan bahan seharusnya didokumentasikan dan dipelihara.

Dokumen Mutu

5. Dokumen mutu menyatukan dan berisi semua dokumen referensi penting untuk memastikan bahwa Obat uji klinik dibuat sesuai dengan CPOB untuk Obat uji klinik dan persetujuan uji klinik. Dokumen mutu merupakan salah satu unsur penting.
6. Dokumen mutu pengembangan Obat seharusnya tersedia pada awal pembuatan *batch* pertama Obat uji klinik.
7. Dokumen Mutu seharusnya selalu dimutakhirkan selama pengembangan produk, memastikan ketertelusuran yang tepat terhadap versi terdahulu. Dokumen seharusnya mencakup atau merujuk kepada paling sedikit dokumen-dokumen berikut:
 - a. spesifikasi dan metode analisis untuk bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi;
 - b. metode pembuatan;
 - c. metode dan pengujian selama proses;
 - d. salinan label yang disetujui;

- e. persetujuan uji klinik yang relevan dan perubahannya, protokol uji klinik dan kode pengacakan, yang sesuai;
 - f. perjanjian teknis yang relevan dengan pemberi dan penerima kontrak, sebagaimana mestinya;
 - g. rencana dan laporan stabilitas;
 - h. rincian rencana dan pengaturan untuk sampel pembanding dan pertinggal;
 - i. kondisi penyimpanan dan transportasi; dan
 - j. rincian rantai pasokan termasuk pembuatan, pengemasan, pelabelan dan lokasi pengujian untuk Obat uji klinik, sebaiknya dalam format diagram yang komprehensif.
8. Daftar di atas tidak dimaksudkan sebagai dokumen yang eksklusif atau yang sudah lengkap.
 9. Isi dokumen akan bervariasi tergantung dari produk dan tahap pengembangannya.
 10. Apabila langkah-langkah pembuatan yang berbeda dilakukan di lokasi yang berbeda di bawah tanggung jawab Penanggung Jawab Pemastian Mutu yang berbeda, maka diperbolehkan untuk menyimpan dokumen terpisah yang terbatas pada informasi yang relevan dengan kegiatan di lokasi masing-masing. Tempat pembuatan seharusnya memiliki akses ke dokumentasi yang diperlukan pada Dokumen Mutu, termasuk perubahan-perubahan, untuk memungkinkan kegiatan yang relevan dilakukan.

PERSONALIA

11. Bab 2 Personalia seharusnya dipertimbangkan dalam kaitannya dengan pembuatan Obat uji klinik.
12. Semua personel yang terlibat dalam proses pembuatan, importasi, penyimpanan atau penanganan Obat uji klinik seharusnya telah mendapatkan pelatihan yang spesifik untuk jenis Obat ini.
13. Meskipun jumlah personel yang terlibat hanya sedikit, namun seharusnya ada personel terpisah yang bertanggung jawab terhadap produksi dan pengawasan mutu untuk tiap *batch*.
14. Penanggung Jawab Pemastian Mutu yang mengesahkan *batch* Obat uji klinik yang sudah jadi untuk digunakan dalam uji klinik seharusnya memastikan bahwa ada sistem yang memenuhi persyaratan CPOB dan seharusnya memiliki pengetahuan yang luas tentang pengembangan farmasi, proses uji klinik dan rantai pasokan dari *batch* yang bersangkutan.

BANGUNAN-FASILITAS DAN PERALATAN

15. Toksisitas, potensi (kekuatan), atau bahan yang dapat berpotensi menimbulkan kepekaan mungkin belum sepenuhnya dipahami untuk Obat uji klinik dan hal ini memperkuat kebutuhan untuk meminimalkan semua risiko kontaminasi silang. Desain peralatan dan bangunan, metode

inspeksi/pengujian dan batas penerimaan yang digunakan setelah pembersihan seharusnya dapat mencegah risiko diatas dengan mempertimbangkan prinsip manajemen risiko mutu yang dirinci dalam Bab 3 Bangunan dan Fasilitas, Bab 4 Peralatan dan Bab 5 Produksi.

16. Dilakukan pengkajian apabila akan melakukan proses pembuatan beberapa *batch* secara berurutan.
17. Perlu diperhatikan kelarutan produk dalam pemilihan larutan pembersih.
18. Proses manajemen risiko mutu, yang mencakup evaluasi potensi dan toksikologi, seharusnya digunakan untuk menilai dan mengendalikan risiko kontaminasi silang yang ditimbulkan oleh Obat uji klinik yang dibuat. Faktor-faktor yang seharusnya diperhitungkan meliputi:
 - a. desain dan penggunaan fasilitas/peralatan;
 - b. personel dan aliran material;
 - c. pengendalian mikrobiologis;
 - d. karakteristik fisikokimia zat aktif;
 - e. karakteristik proses;
 - f. proses pembersihan;
 - g. kemampuan analitis relatif terhadap batas yang ditetapkan dari hasil evaluasi Obat uji klinik.
19. Bangunan, fasilitas, dan peralatan diharapkan memenuhi syarat sesuai dengan Bab 12 Kualifikasi dan Validasi.

DOKUMENTASI

20. Dokumentasi seharusnya dibuat dan dikendalikan sesuai dengan prinsip-prinsip yang dirinci dalam Bab 10 Dokumentasi. Periode penyimpanan untuk instruksi dan catatan yang diperlukan untuk menunjukkan kepatuhan terhadap CPOB seharusnya ditetapkan sesuai dengan jenisnya sekaligus mematuhi ketentuan peraturan perundang-undangan. Dokumentasi harus konsisten dengan Dokumen Mutu. Dokumen yang merupakan bagian dari Dokumen Mutu harus disimpan untuk jangka waktu minimal 5 (lima) tahun, kecuali ditentukan lain dalam peraturan perundang-undangan yang relevan.
21. Sponsor dapat memiliki tanggung jawab khusus untuk penyimpanan dokumen dari dokumen induk uji klinik sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan, kecuali ditentukan lain dalam peraturan perundang-undangan, seharusnya menyimpan dokumentasi tersebut paling singkat selama 25 (dua puluh lima) tahun setelah akhir uji klinik. Jika sponsor dan produsen bukan merupakan entitas yang sama, sponsor harus membuat pengaturan yang sesuai dengan produsen untuk memenuhi persyaratan sponsor untuk menyimpan dokumen induk uji klinik. Pengaturan untuk penyimpanan dokumen tersebut dan jenis dokumen yang akan disimpan seharusnya ditentukan dalam perjanjian antara sponsor dan produsen.

Spesifikasi dan Instruksi

22. Spesifikasi bahan awal, bahan pengemas primer, produk antara, produk ruahan dan Obat jadi, formula pembuatan dan instruksi pengolahan dan pengemasan seharusnya komprehensif sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan terkini. Dokumen tersebut dikaji ulang selama pengembangan dan diperbarui sesuai kebutuhan. Tiap versi baru memperhatikan data terakhir, teknologi terkini yang digunakan, persyaratan regulasi dan persyaratan farmakope serta memungkinkan ketertelusuran terhadap dokumen sebelumnya. Tiap perubahan dilakukan sesuai dengan prosedur tertulis, dengan memperhatikan dampak terhadap mutu produk seperti stabilitas dan bioekivalensi. Proses persetujuan untuk instruksi dan perubahannya mencakup personel yang bertanggung jawab di lokasi pembuatan.
23. Kerasionalan perubahan harus dicatat, dampak perubahan terhadap mutu produk dan uji klinik yang sedang berjalan diinvestigasi dan didokumentasikan.

Order

24. Produsen harus menyimpan order Obat uji klinik sebagai bagian dari dokumentasi *batch*. Order tersebut mencantumkan permintaan pengolahan dan/atau pengemasan sejumlah unit dan/atau pendistribusiannya dan diberikan oleh atau atas nama sponsor kepada produsen. Order harus tertulis meskipun dapat dikirimkan melalui sarana elektronik. Order harus jelas dan rinci untuk menghindari makna ganda. Order disahkan secara resmi oleh sponsor atau perwakilannya dan merujuk pada Dokumen Mutu dan protokol uji klinik terkait sebagaimana mestinya.

Formula Pembuatan dan Prosedur Pengolahan

25. Untuk setiap pembuatan atau pasokan seharusnya tersedia instruksi tertulis dan data yang jelas serta memadai. Bila operasi tidak berulang, mungkin tidak diperlukan untuk membuat Formula dan Prosedur Pengolahan Induk. Catatan sangat penting untuk penyusunan versi akhir dokumen yang akan digunakan dalam pembuatan rutin begitu persetujuan izin edar diperoleh.
26. Informasi yang tertera dalam Dokumen Mutu seharusnya digunakan untuk menyusun instruksi tertulis yang rinci pada proses pengolahan, pengemasan, pengujian pengawasan mutu, kondisi penyimpanan, dan pengiriman produk.

Prosedur Pengemasan Induk

27. Obat uji klinik biasanya dikemas secara individual untuk setiap subjek yang termasuk dalam uji klinik. Jumlah unit yang akan dikemas seharusnya ditentukan sebelum proses pengemasan dimulai, termasuk unit yang diperlukan untuk melakukan pengujian pengawasan mutu dan contoh pertinggal yang harus disimpan. Rekonsiliasi yang memadai seharusnya dilakukan untuk memastikan kebenaran jumlah setiap produk yang dibutuhkan dalam formulasi telah direkonsiliasi pada setiap tahapan proses.
28. Prosedur seharusnya menjelaskan spesifikasi, pembuatan, pengujian, keamanan, distribusi, penanganan dan penyimpanan kode pengacakan yang

digunakan untuk pengemasan produk Obat investigasi serta mekanisme pembukaan kode. Catatan yang sesuai harus dipelihara.

Catatan *Batch*

29. Catatan *batch* seharusnya disusun secara rinci agar urutan proses dapat ditentukan secara akurat. Catatan ini memuat keterangan yang relevan yang menjustifikasi prosedur yang digunakan dan setiap perubahan yang dilakukan, meningkatkan pengetahuan tentang produk, mengembangkan proses pembuatan dan mendokumentasikan penyimpangan terhadap persyaratan yang telah ditetapkan sebelumnya.
30. Catatan pembuatan *batch* seharusnya disimpan oleh produsen paling singkat selama 5 (lima) tahun setelah penyelesaian atau penghentian resmi uji klinik terakhir di mana *batch* digunakan.

PRODUKSI

Bahan Pengemas

31. Pemeriksaan spesifikasi dan pengawasan mutu seharusnya mencakup tindakan untuk menghindari ketidak-tersamaran (*un-blinding*) yang tidak diharapkan karena perubahan pemerian antara *batch* yang berbeda bahan pengemas.

Kegiatan Pembuatan

32. Selama pengembangan, parameter kritis seharusnya diidentifikasi dan pengawasan selama-proses terutama digunakan untuk mengendalikan proses. Parameter produksi dan pengawasan selama-proses sementara dapat disimpulkan dari pengalaman sebelumnya, termasuk yang diperoleh dari kegiatan pengembangan awal. Pertimbangan yang cermat oleh personel kunci dibutuhkan untuk menyusun instruksi dan mengadaptasikannya secara berkesinambungan sesuai dengan pengalaman produksi yang diperoleh. Parameter yang diidentifikasi dan dikendalikan seharusnya dijustifikasi berdasarkan pengetahuan yang ada pada saat itu.
33. Proses produksi untuk Obat uji klinik tidak diharapkan divalidasi seperti produksi rutin tetapi sejauh mungkin divalidasi sehingga dapat digunakan sebagai data validasi proses secara keseluruhan dengan mempertimbangkan tahap pengembangan produk. Validasi didokumentasikan sesuai dengan persyaratan yang dirinci dalam Bab 12 Kualifikasi dan Validasi. Produsen harus mengidentifikasi langkah-langkah proses yang menjaga keamanan subjek dan keandalan serta ketangguhan data uji klinik yang dihasilkan dalam studi klinik.
34. Untuk menghindari kontaminasi silang, seharusnya tersedia prosedur pembersihan secara tertulis dan metode analisis untuk memverifikasi proses pembersihan.
35. Untuk produk steril, validasi terhadap pengendalian dan proses yang terkait dengan jaminan sterilitas seharusnya dilakukan dengan standar yang sama dengan produk yang mendapat izin edar dan mempertimbangkan prinsip pembuatan produk steril seperti yang diuraikan dalam Aneks 1 Pembuatan

Produk Steril. Demikian juga, bila diperlukan, inaktivasi/pemusnahan virus dan penghilangan pengotor lain yang berasal dari zat biologis seharusnya ditunjukkan, untuk menjamin keamanan produk biologi dan produk turunan bioteknologi dengan mengikuti prinsip dan teknik ilmiah yang ditentukan dalam standar yang tersedia di bidang ini.

36. Validasi proses aseptik dapat menimbulkan masalah tersendiri, bila ukuran *batch* 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 seharusnya diisi media untuk mendapatkan hasil dengan tingkat kepercayaan yang lebih tinggi. Pengisian dan penutupan wadah yang dilakukan secara manual atau semi otomatis sering kali merupakan tantangan besar terhadap sterilitas sehingga perhatian perlu lebih ditingkatkan dalam pelatihan operator dan teknik validasi aseptik dari tiap operator.

Prinsip Produk Pemanding

37. Jika suatu produk dimodifikasi, data seharusnya tersedia (misal data stabilitas, disolusi terbanding, ketersediaan hayati) untuk menunjukkan bahwa perubahan tersebut tidak mengubah spesifikasi mutu awal produk secara signifikan.
38. Tanggal kedaluwarsa yang dicantumkan untuk produk pemanding dalam kemasan asli mungkin tidak berlaku untuk produk yang telah dikemas ulang dalam wadah berbeda yang mungkin tidak memberikan perlindungan setara atau kompatibel dengan produk. Masa pakai yang sesuai mempertimbangkan sifat produk, karakteristik wadah dan kondisi penyimpanan dimana Obat tersebut diperlakukan, seharusnya ditentukan oleh sponsor atau atas nama sponsor. Masa pakai tersebut seharusnya dijustifikasi dan tidak boleh melebihi tanggal kedaluwarsa yang tercantum pada wadah asli. Tanggal kedaluwarsa dan durasi uji klinik seharusnya kompatibel.
39. Sampel pemanding dari produk pemanding, yang telah dikemas ulang atau telah dienkapsulasi untuk tujuan ketersamaran, seharusnya diambil pada titik yang mewakili pengolahan tambahan dan disimpan, karena langkah pengolahan tambahan dapat berdampak pada stabilitas atau diperlukan untuk tujuan identifikasi pada investigasi cacat mutu, yang tidak akan dicakup oleh sampel pertinggal komersial.

Kegiatan Ketersamaran

40. Bila produk disamarkan, seharusnya tersedia suatu sistem untuk menjamin bahwa ketersamaran terlaksana dan dipertahankan namun tetap memungkinkan identifikasi dari produk tersamar jika diperlukan, termasuk nomor *batch* produk sebelum kegiatan ketersamaran dilakukan. Produk seharusnya dapat diidentifikasi secara cepat dalam keadaan darurat. Jika tanggung jawab untuk pembuatan kode pengacakan didelegasikan kepada produsen, seharusnya tersedia informasi yang tidak tersamarkan bagi peneliti yang bertanggung jawab di lokasi sebelum Obat uji klinik dipasok.
41. Jika produk disamarkan, seharusnya tanggal kedaluwarsa yang dicantumkan untuk semua produk adalah tanggal kedaluwarsa produk terpendek sehingga ketersamaran tetap terjaga.

Kode Pengacakan

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

Pengemasan

43. Selama pengemasan Obat uji klinik mungkin perlu penanganan produk berbeda di jalur pengemasan yang sama pada waktu yang sama. Dalam hal ini, risiko kecampurbauran produk seharusnya diminimalkan menggunakan prosedur yang tepat dan/atau, peralatan khusus yang sesuai serta pelatihan yang relevan. Dokumentasi harus memadai untuk menunjukkan bahwa pemisahan yang tepat telah dipertahankan selama proses pengemasan.
44. Pengemasan dan pelabelan Obat uji klinik cenderung lebih kompleks dan lebih besar kemungkinan terjadi kesalahan (yang juga lebih sulit dideteksi) dibandingkan produk yang beredar, terutama apabila menggunakan produk tersamar dengan pemerian serupa. Dalam hal ini, tindakan pencegahan terhadap kesalahan pelabelan seperti rekonsiliasi label, kesiapan jalur pengemasan, pengawasan selama-proses yang dilakukan oleh personel terlatih seharusnya lebih diintensifkan.
45. Pengemasan seharusnya menjamin Obat uji klinik berada dalam kondisi yang baik selama transportasi dan penyimpanan di tempat transit. Setiap kemasan luar yang terbuka atau rusak selama transportasi seharusnya langsung ditandai.

Pelabelan

46. Informasi yang akan muncul pada label seharusnya sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Kegiatan pelabelan seharusnya dilakukan di lokasi pembuatan resmi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
47. Informasi yang tercantum pada label (kemasan primer) dan kemasan sekunder Obat uji klinik seharusnya paling sedikit memuat berikut:
- a. nama, alamat dan nomor telepon sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti (kontak utama untuk mendapatkan informasi tentang produk, uji klinik, dan ketidakersamaran dalam keadaan darurat);
 - b. nama/pengidentifikasi dan kekuatan/potensi, dan dalam kasus uji ketersamaran, semua pelabelan produk seharusnya menunjukkan “plasebo/pembanding atau [nama/pengidentifikasi] + [kekuatan/potensi]”;
 - c. bentuk sediaan farmasi, cara pemberian, dan jumlah unit dosis;
 - d. nomor *batch* dan/atau kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
 - e. kode referensi uji klinik untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain;

- f. nomor identifikasi subjek uji klinik/nomor perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan;
 - g. nama peneliti (bila tidak disebutkan pada huruf a atau e);
 - h. petunjuk penggunaan (referensi dapat dilihat pada brosur atau dokumen lain) untuk subjek uji klinik atau orang yang diberikan Obat;
 - i. pernyataan atau label “hanya untuk uji klinik” atau kalimat lain yang berarti sama;
 - j. kondisi penyimpanan;
 - k. periode penggunaan (tanggal masa pakai, tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang sesuai yang berlaku) dalam format bulan/tahun dan menghindari pernyataan yang dapat bermakna ganda; dan
 - l. pernyataan “Jauhkan dari jangkauan anak” kecuali jika produk tersebut tidak untuk dibawa ke rumah oleh subjek uji untuk digunakan.
48. Keterangan tertentu seharusnya ditulis dalam bahasa Indonesia. Keterangan tertentu seperti yang disebutkan pada angka 47 seharusnya tercantum pada kemasan primer dan sekunder (kecuali dalam hal yang diuraikan pada angka 49). Bahasa lain dapat dicantumkan.
49. Jika pengemasan primer unit kecil tidak dapat menampung seluruh informasi seperti yang dijelaskan pada angka 47, kemasan sekunder seharusnya diberi label yang mencantumkan informasi tersebut. Label pada wadah langsung (kemasan primer) seharusnya mencantumkan:
- a. nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti;
 - b. cara pemberian (kecuali untuk bentuk sediaan padat oral), dan dalam hal uji label terbuka (*open label trials*), nama/yang mengidentifikasi dan kekuatan/potensi;
 - c. nomor *batch* dan/atau nomor kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
 - d. kode referen uji klinik yang akan mengidentifikasi uji, lokasi uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain; dan
 - e. nomor identifikasi subjek uji/nomor perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan.

Kemasan sekunder tersebut diberikan bersama dengan kemasan primer kepada subjek uji klinik atau personel yang memberikan (*administering*) Obat.

50. Bila diperlukan untuk mengubah tanggal kedaluwarsa, label tambahan seharusnya dicantumkan pada Obat uji klinik. Label tambahan ini seharusnya mencantumkan tanggal kedaluwarsa baru dan nomor *batch* yang ditulis ulang. Untuk alasan pengendalian mutu, tanggal kedaluwarsa tersebut dapat ditulis di label baru menutupi tanggal kedaluwarsa lama namun tidak menutupi nomor *batch* asli.
51. Kegiatan pelabelan ulang seharusnya dilakukan oleh personel yang terlatih sesuai dengan prinsip CPOB dan prosedur tetap yang spesifik dan

seharusnya diperiksa oleh orang kedua. Pelabelan tambahan ini seharusnya didokumentasikan dengan benar dalam catatan *batch*. Untuk menghindari kesalahan, kegiatan pelabelan tambahan seharusnya dilakukan di area yang dipartisi atau dipisahkan dari kegiatan lain. Pembersihan jalur pada awal dan akhir aktivitas seharusnya dilakukan dan rekonsiliasi label dilakukan. Setiap ketidaksesuaian yang diamati selama rekonsiliasi harus diselidiki dan dipertanggungjawabkan sebelum pelulusan.

PENGAWASAN MUTU

52. Produsen seharusnya menetapkan dan memelihara sistem pengawasan mutu di bawah wewenang seseorang yang memiliki kualifikasi yang dipersyaratkan dan bersifat independen dari produksi.
53. Karena proses produksi mungkin tidak dapat distandardisasi atau divalidasi sepenuhnya, pengujian menjadi lebih penting dalam menjamin tiap *batch* memenuhi spesifikasi yang disetujui pada waktu pengujian.
54. Pengawasan mutu Obat uji klinik, termasuk produk pembanding (komparator), seharusnya dilakukan sesuai dengan informasi yang diajukan dalam permohonan persetujuan uji klinik, sebagaimana diizinkan oleh negara yang bersangkutan.
55. Verifikasi keefektifan ketersamaran seharusnya dilakukan dan dicatat.
56. Jangka waktu penyimpanan sampel Obat uji klinik seharusnya paling sedikit 2 (dua) tahun setelah uji klinik selesai atau dihentikan secara resmi, atau sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
57. Sampel disimpan untuk memenuhi dua tujuan: pertama, menyediakan sampel untuk pengujian analisis di masa mendatang, dan kedua, menyediakan spesimen Obat uji klinik yang dapat digunakan dalam penyelidikan cacat mutu produk.
58. Sampel dapat dibagi menjadi dua kategori:
 - a. Sampel pembanding: sampel *batch* bahan awal, bahan pengemas atau produk jadi yang disimpan untuk tujuan analisis jika diperlukan. Jika stabilitas memungkinkan, sampel pembanding dari tahap perantara kritis, misal yang memerlukan pengujian analisis dan pelulusan, atau produk antara yang dikirim di luar kendali produsen, seharusnya disimpan.
 - b. Sampel pertinggal: sampel dari suatu unit yang dikemas secara penuh dari suatu *batch* produk jadi. Sampel ini disimpan untuk tujuan identifikasi. Misal, tampilan, pengemasan, pelabelan, leaflet, nomor *batch*, tanggal kedaluwarsa jika diperlukan selama masa pakai *batch* yang bersangkutan.
59. Mungkin ada keadaan diluar kebiasaan, di mana persyaratan ini dapat dipenuhi pertinggal tanpa menyimpan sampel duplikat, misal di mana sejumlah kecil *batch* dikemas untuk pasar yang berbeda atau dalam hal produksi produk Obat yang sangat mahal.
60. Dalam hal sampel pertinggal, penyimpanan informasi yang berkaitan dengan pengemasan akhir sebagai catatan tertulis, foto atau catatan elektronik dapat diterima asalkan catatan tersebut memberikan cukup informasi, misal

contoh kemasan, pelabelan dan dokumentasi yang menyertainya untuk memungkinkan penyelidikan terkait dengan penggunaan produk. Dalam hal arsip elektronik, sistem harus memenuhi persyaratan Aneks 11 Sampel Pembandingan dan Sampel Pertinggal.

61. Jika sampel pembandingan identik dengan sampel pertinggal, yaitu sebagai unit dalam kemasan lengkap, sampel dianggap dapat saling menggantikan.
62. Bila uji klinik menggunakan produk pembandingan (komparator) yang tidak tersamarkan dalam kemasan aslinya dan sudah memiliki izin edar di Indonesia, ketiadaan sampel pembandingan dan sampel pertinggal dari produk pembandingan (komparator) tersebut dapat diterima.
63. Lokasi penyimpanan sampel pembandingan dan sampel pertinggal seharusnya ditetapkan dalam perjanjian teknis antara sponsor dan produsen dan seharusnya dapat diakses pihak berwenang setiap waktu yang tepat.
64. Sampel pembandingan produk jadi seharusnya disimpan di bawah kondisi penyimpanan yang ditentukan di negara tempat produsen berada atau di negara lain di mana pengaturan yang sesuai telah dibuat antara (atau atas nama) kedua negara untuk memastikan bahwa produsen Obat uji klinik menerapkan standar CPOB setidaknya setara dengan yang ditetapkan oleh standar CPOB. Dalam keadaan luar biasa, sampel pembandingan produk jadi dapat disimpan oleh produsen di negara lain, dalam hal ini seharusnya dijustifikasi dan didokumentasikan dalam perjanjian teknis antara sponsor, produsen dan lokasi penyimpanan.
65. Sampel pembandingan seharusnya cukup untuk melakukan, paling sedikit 2 (dua) kali pengujian, semua uji atribut mutu kritis sebagaimana didefinisikan dalam *dossier* Obat uji klinik yang disahkan oleh negara terkait. Pengecualian apapun untuk hal ini seharusnya dijustifikasi, dan disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.

PELULUSAN BATCH

66. Pelulusan Obat uji klinik tidak boleh dilakukan sampai Penanggung Jawab Pemastian Mutu menyatakan bahwa seluruh ketentuan telah dipenuhi. Penanggung Jawab Pemastian Mutu seharusnya memperhatikan unsur-unsur yang tercantum di bawah ini, sebagaimana mestinya.
67. Lingkup sertifikasi dapat dibatasi untuk memastikan bahwa produk sesuai dengan persetujuan uji klinik dan pengolahan selanjutnya yang dilakukan oleh produsen untuk tujuan ketersamaran, pengemasan dan pelabelan khusus uji klinik.
68. Informasi dalam Dokumen Mutu seharusnya menjadi dasar penilaian kesesuaian untuk sertifikasi dan pelulusan *batch* tertentu oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu dan karena itu seharusnya dapat diakses oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu.
69. Penilaian tiap *batch* untuk sertifikasi oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu sebelum pelulusan seharusnya mencakup prinsip-prinsip sebagaimana pada angka 5.184 – 5.192 Bab 5 Produksi dan dapat mencakup sebagaimana mestinya;
 - a. catatan *batch*, termasuk laporan pengawasan, laporan pengujian selama-proses dan laporan pelulusan yang membuktikan pemenuhan terhadap

Dokumen Mutu, order, protokol, dan kode pengacakan. Catatan ini seharusnya mencakup semua penyimpangan atau perubahan yang direncanakan, dan tiap pemeriksaan dan pengujian tambahan sebagai konsekuensinya, dan seharusnya dilengkapi dan disahkan oleh staf yang berwenang untuk melakukannya sesuai dengan sistem mutu;

- b. kondisi produksi;
 - c. catatan pembersihan;
 - d. status kualifikasi fasilitas, status validasi proses dan metode;
 - e. pemeriksaan kemasan jadi;
 - f. hasil analisis atau pengujian yang dilakukan setelah importasi, bila relevan;
 - g. rencana dan laporan stabilitas;
 - h. sumber dan verifikasi kondisi penyimpanan dan pengiriman;
 - i. laporan audit tentang sistem mutu produsen;
 - j. dokumen yang menyatakan bahwa produsen tersebut sudah mendapatkan izin untuk membuat Obat uji klinik untuk ekspor (sebagaimana berlaku sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan) oleh pihak yang berwenang di negara terkait;
 - k. bila relevan, persetujuan izin edar, standar CPOB yang digunakan dan verifikasi resmi tentang pemenuhan CPOB;
 - l. verifikasi rantai pasokan termasuk pembuatan, pengemasan, pelabelan dan tempat pengujian untuk Obat uji klinik; dan
 - m. semua faktor yang diketahui oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu yang relevan dengan mutu *batch*.
70. Relevansi unsur tersebut di atas dipengaruhi oleh negara asal produk, produsen, dan status izin edar produk, yaitu dengan atau tanpa izin edar yang diterbitkan oleh otoritas yang berwenang serta tahap pengembangan produk tersebut.
71. Apabila Obat uji klinik diproduksi dan dikemas di tempat yang berbeda di bawah pengawasan Penanggung Jawab Pemastian Mutu yang berbeda, pembagian tanggung jawab di antara Penanggung Jawab Pemastian Mutu dalam kaitannya dengan kepatuhan suatu *batch* harus ditetapkan dalam dokumen yang disetujui secara resmi oleh semua pihak.
72. Apabila diperlukan untuk mendukung sertifikasi, Penanggung Jawab Pemastian Mutu harus memastikan bahwa Obat uji klinik telah disimpan dan diangkut dalam kondisi yang menjaga mutu produk dan keamanan rantai pasokan. Situasi yang relevan dapat mencakup produk dengan tanggal kedaluwarsa yang pendek yang diluluskan sebelum disertifikasi oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu, atau di mana pengembalian Obat uji klinik ke produsen yang disetujui untuk pelabelan ulang dan pengemasan ulang tetap memungkinkan.

73. Jika produsen didelegasikan oleh sponsor untuk melakukan pelulusan akhir selain sertifikasi oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu, pengaturan tersebut seharusnya ditetapkan dalam perjanjian antara sponsor dan produsen. Persetujuan uji klinik dan informasi perubahan seharusnya tersedia sebagai rujukan dalam Dokumen Mutu dan produsen seharusnya memastikan persetujuan uji klinik yang diperlukan sudah ada sebelum mengirimkan produk untuk digunakan dalam uji klinik.
74. Setelah sertifikasi oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu, Obat uji klinik seharusnya disimpan dan diangkut dalam kondisi yang menjaga mutu produk dan keamanan rantai pasokan.

PENGIRIMAN

75. Obat uji klinik seharusnya tetap berada di bawah kendali sponsor sampai setelah menyelesaikan prosedur sertifikasi dan pelulusan oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu setelah memenuhi persyaratan yang relevan. Sponsor seharusnya memastikan bahwa rincian yang ditetapkan dalam permohonan persetujuan uji klinik dan dipertimbangkan oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu adalah konsisten yang pada akhirnya diterima oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan. Pengaturan yang sesuai untuk memenuhi persyaratan ini seharusnya ditetapkan. Secara praktis, pengaturan ini dapat dilakukan sebaik-baiknya melalui proses pengendalian perubahan untuk Dokumen Mutu dan ditetapkan dalam perjanjian teknis antara Penanggung Jawab Pemastian Mutu dan sponsor. Kedua langkah tersebut seharusnya dicatat dan disimpan dalam dokumen (*file*) uji klinik yang relevan yang dimiliki oleh atau atas nama sponsor.
76. Pengiriman Obat uji klinik seharusnya dilakukan sesuai instruksi yang diberikan oleh atau atas nama sponsor yang tertera pada order pengiriman.
77. Prosedur penghapusan kode seharusnya tersedia untuk personel penanggung jawab yang ditunjuk sebelum Obat uji klinik dikirim ke lokasi peneliti.
78. Inventaris rinci pengiriman yang dilakukan oleh Industri Farmasi atau importir seharusnya disimpan. Catatan inventaris seharusnya mencantumkan identitas penerima produk.
79. Pemindahan Obat uji klinik dari satu tempat ke tempat uji klinik lain seharusnya diatur dalam prosedur tetap. Riwayat produk pada saat di luar kendali Industri Farmasi, misal melalui laporan pemantauan uji klinik dan catatan kondisi penyimpanan di tempat uji klinik asal, seharusnya dikaji sebagai bagian dari penilaian kesesuaian produk untuk pemindahan dan saran dari Penanggung Jawab Pemastian Mutu seharusnya diminta. Catatan seharusnya disimpan dan dijamin kemudahan ketertelusuran.

KEGIATAN ALIH DAYA

80. Kegiatan yang dialihdayakan seharusnya ditetapkan, disepakati, dan dikendalikan dengan kontrak tertulis antara pemberi kontrak dan pihak yang menerima kegiatan alih daya sesuai dengan prinsip-prinsip yang diatur dalam Bab 11 Kegiatan Alih Daya.

KELUHAN

81. Seharusnya tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan tindakan yang harus diambil setelah menerima keluhan di lokasi pembuatan, penyimpanan atau importasi. Semua keluhan seharusnya didokumentasikan dan dinilai untuk menentukan apakah keluhan tersebut mewakili potensi cacat mutu atau masalah lainnya. Prosedur seharusnya memastikan bahwa sponsor dapat menilai keluhan untuk menentukan apakah mereka menjustifikasi pelaporan terhadap pelanggaran serius kepada otoritas kompeten yang relevan.
82. Penyelidikan cacat mutu seharusnya dilakukan sesuai dengan prinsip-prinsip yang diatur dalam Bab 9 Keluhan dan Penarikan Produk.
83. Kesimpulan dari investigasi seharusnya didiskusikan antara produsen dan sponsor, jika berbeda, sesegera mungkin. Dalam hal ini seharusnya melibatkan Penanggung Jawab Pemastian Mutu dan mereka yang bertanggung jawab atas uji klinik yang relevan untuk menilai dampak potensial pada uji klinik, pengembangan produk, dan subjek uji klinik.

PENARIKAN DAN PENGEMBALIAN PRODUK

Penarikan Produk

84. Prosedur untuk menarik kembali Obat uji klinik dan mendokumentasikannya seharusnya sejalan dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang relevan, dan disetujui oleh sponsor bekerja sama dengan produsen, jika berbeda. Produsen, peneliti, dan perwakilan sponsor perlu memahami kewajiban mereka sesuai yang tercantum dalam prosedur penarikan. Prosedur penarikan Obat uji klinik seharusnya sesuai dengan prinsip-prinsip yang diatur dalam Bab 9 Keluhan dan Penarikan Produk.
85. Untuk memfasilitasi penarikan kembali, inventarisasi rinci dari pengiriman yang dibuat oleh produsen seharusnya dijaga.

Produk yang dikembalikan

86. Obat uji klinik yang dikembalikan seharusnya diidentifikasi dengan jelas dan disimpan di area tersendiri dalam kondisi terkendali. Catatan stok produk kembalian seharusnya disimpan.

Pemusnahan

87. Produsen atau perwakilan sponsor seharusnya memusnahkan Obat uji klinik hanya dengan persetujuan tertulis sebelumnya dari sponsor. Pengaturan pemusnahan Obat uji klinik seharusnya dijelaskan dalam protokol. Setiap pengaturan antara sponsor dan produsen dalam hal ini seharusnya ditetapkan dalam perjanjian teknis.
88. Pemusnahan Obat uji klinik yang tidak digunakan seharusnya dilakukan hanya setelah rekonsiliasi produk yang dikirim, digunakan dan diperoleh kembali dan setelah investigasi dan penjelasan yang memuaskan atas setiap ketidaksesuaian terhadap rekonsiliasi telah diterima.
89. Seharusnya diberikan kepada sponsor sertifikat atau berita acara pemusnahan bertanggal bila dilakukan pemusnahan Obat uji klinik.

Dokumen tersebut seharusnya mengidentifikasi secara jelas, atau memudahkan ketertelurusan *batch* dan/atau nomor pasien yang terlibat dan jumlah sebenarnya Obat uji klinik yang dimusnahkan.

GLOSARIUM

Dokumen Mutu

Dokumen rujukan yang mengandung atau mengacu pada dokumen-dokumen yang berisi semua informasi yang diperlukan untuk menyusun instruksi tertulis rinci tentang pengolahan, pengemasan, pengujian laboratorium pengawasan mutu, pelulusan *batch*, dan pengiriman Obat uji klinik.

Kegiatan Ketersamaran

Suatu prosedur agar satu atau lebih pelaku uji klinik tidak mengetahui pengobatan mana yang diberikan kepada setiap subjek uji klinik. Tersamar-tunggal biasanya berarti subjek yang tidak tahu, dan tersamar-ganda biasanya berarti subjek, peneliti, monitor, dan terkadang, pengolah data tidak mengetahui pengobatan yang diterima setiap subjek.

Dalam Obat yang diteliti, kegiatan ketersamaran berarti penyamaran identitas produk yang disengaja sesuai dengan petunjuk sponsor. Kegiatan ketidakterbacaan berarti pengungkapan identitas produk yang samar.

Obat Uji Klinik

Suatu bentuk sediaan Obat farmasetik dari suatu bahan aktif atau plasebo yang sedang diteliti atau digunakan sebagai pembandingan dalam suatu uji klinik, termasuk suatu produk yang sudah dipasarkan jika digunakan atau diproduksi (diformulasi atau dikemas) dengan cara yang berbeda dari bentuk yang telah disetujui, atau jika digunakan untuk suatu indikasi yang belum disetujui, atau jika digunakan untuk mendapatkan informasi lebih lanjut mengenai suatu penggunaan yang telah disetujui.

Order

Permintaan untuk memproses, mengemas dan/atau mengirimkan sejumlah unit Obat uji klinik dan diberikan oleh atau atas nama sponsor kepada produsen.

Peneliti

Seseorang yang bertanggung jawab atas pelaksanaan uji klinik di suatu tempat uji klinik. Jika suatu uji klinik dilaksanakan oleh suatu tim di suatu tempat uji klinik, peneliti adalah pemimpin yang bertanggung jawab dari tim tersebut dan disebut peneliti utama.

Pengacakan

Proses alokasi subjek uji klinik pada kelompok Obat yang diteliti atau kelompok pembandingan dengan memberikan peluang (*chance*) yang sama dalam menentukan alokasi tersebut untuk mengurangi bias.

Kode Pengacakan

Daftar identifikasi terhadap perlakuan yang telah diberikan untuk tiap subjek dari pengacakan yang telah ditetapkan.

Pengiriman

Kegiatan pengemasan untuk pengiriman dan proses pengiriman produk yang dipesan untuk uji klinik.

Produk Pembanding (komparator)

Produk yang masih dalam pengembangan yang digunakan sebagai pembanding, termasuk sebagai plasebo, dalam uji klinik.

Produsen/importir Obat yang diteliti

Setiap pemilik otorisasi untuk melakukan pembuatan/importasi.

Uji klinik

Pengujian pada subjek manusia yang bertujuan untuk menemukan atau memverifikasi efek klinik farmakologis dan/atau farmakodinamis dari suatu Obat yang diteliti dan/atau untuk mengidentifikasi reaksi merugikan dari produk investigasi dan/atau untuk mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dari satu atau lebih Obat yang diteliti dengan tujuan untuk menentukan keamanan dan/atau khasiatnya.

Sponsor

Orang, perusahaan, institusi atau organisasi yang bertanggung jawab untuk memprakarsai, mengelola, dan/atau membiayai suatu uji klinik.

Tanggal kedaluwarsa

Tanggal yang tercantum pada wadah/label Obat uji klinik yang menunjukkan waktu selama Obat uji klinik diharapkan tetap dalam spesifikasi masa simpan yang ditetapkan jika disimpan dalam kondisi yang ditentukan, dan setelah itu tidak boleh digunakan.

Pembuatan

Semua kegiatan pembelian bahan dan produk, produksi, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan, distribusi Obat uji klinik dan pengawasan terkait. Perhatikan bahwa kata 'penyiapan' seperti yang digunakan dalam aneks ini seharusnya dianggap sinonim dengan kata 'pembuatan'.

Penyiapan

Lihat 'Pembuatan' di atas.

ANEKS 7

SISTEM KOMPUTERISASI

PRINSIP

Aneks ini berlaku untuk semua bentuk sistem komputerisasi yang digunakan sebagai bagian dari kegiatan yang diatur CPOB. Sistem komputerisasi adalah seperangkat komponen perangkat lunak dan perangkat keras yang bersama-sama melakukan fungsi-fungsi tertentu.

Aplikasi seharusnya divalidasi; Infrastruktur *IT* seharusnya dikualifikasi. Penggantian operasi manual oleh sistem komputerisasi tidak boleh mengakibatkan penurunan kualitas produk, kendali proses atau pemastian mutu. Tidak boleh terjadi peningkatan risiko menyeluruh terhadap proses.

UMUM

1. Manajemen Risiko

Manajemen risiko seharusnya diterapkan sepanjang siklus hidup sistem komputerisasi dengan memerhatikan keamanan pasien, integritas data dan kualitas produk. Sebagai bagian dari sistem manajemen risiko, keputusan mengenai tingkat validasi dan pengendalian integritas data seharusnya berdasarkan sebuah penilaian risiko yang benar dan terdokumentasi dari sistem komputerisasi.

2. Personel

Seharusnya diciptakan kerja sama yang erat antara semua personel terkait seperti Pemilik Proses, Pemilik Sistem, Personel Berwenang dan IT. Semua personel seharusnya memiliki kualifikasi yang tepat, tingkat akses dan tanggung jawab yang ditetapkan untuk melaksanakan tugas mereka.

3. Pemasok dan Penyedia Jasa

3.1 Bila pihak ketiga (misal pemasok, penyedia jasa) digunakan misal untuk menyediakan, menginstalasi, mengonfigurasi, mengintegrasikan, memvalidasi, memelihara (misal melalui akses jarak jauh), memodifikasi atau menyimpan sistem yang terkomputerisasi atau layanan terkait atau untuk pemrosesan data perjanjian formal seharusnya tersedia antara Industri Farmasi dan pihak ketiga mana pun, dan perjanjian ini seharusnya mencakup pernyataan yang jelas tentang tanggung jawab pihak ketiga. Bagian *IT* seharusnya memiliki tanggung jawab yang setara.

3.2 Kompetensi dan keandalan pemasok merupakan faktor kunci saat memilih produk atau penyedia layanan. Kebutuhan audit seharusnya didasarkan pada penilaian risiko.

- 3.3 Dokumentasi yang disertakan dengan produk *commercial off-the-shelf* seharusnya dikaji oleh Pengguna Berwenang untuk memastikan bahwa persyaratan pengguna terpenuhi.
- 3.4 Sistem mutu dan informasi audit yang berkaitan dengan pemasok atau pengembang perangkat lunak dan sistem yang diterapkan seharusnya tersedia bagi inspektur berdasarkan permintaan.

FASE PROYEK

4. Validasi

- 4.1 Dokumentasi dan laporan validasi seharusnya mencakup langkah-langkah yang relevan dalam siklus hidup. Industri Farmasi seharusnya dapat menjustifikasi standar mereka, protokol, kriteria keberterimaan, prosedur dan catatan berdasarkan penilaian risiko mereka.
- 4.2 Dokumentasi validasi seharusnya mencakup catatan pengendalian perubahan (jika ada) dan laporan tiap penyimpangan yang diamati selama proses validasi.
- 4.3 Daftar termutakhir semua sistem yang relevan dan fungsionalitas CPOB mereka (persediaan) seharusnya tersedia.
- 4.4 Untuk sistem kritis, deskripsi sistem termutakhir yang merinci pengaturan fisik dan *logical*, aliran data dan *interfaces* dengan sistem atau proses lain, prasyarat perangkat keras dan perangkat lunak, dan tindakan pengamanan seharusnya tersedia.
- 4.5 Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP) seharusnya menguraikan fungsi sistem komputerisasi yang diperlukan dan didasarkan pada penilaian risiko terdokumentasi dan dampak terhadap CPOB. Kebutuhan pengguna seharusnya dapat ditelusuri sepanjang siklus hidup.
- 4.6 Pengguna Berwenang seharusnya menjalankan semua langkah yang dibutuhkan untuk memastikan bahwa sistem telah dikembangkan menurut Sistem Mutu Industri Farmasi yang tepat. Pemasok seharusnya dinilai dengan tepat.
- 4.7 Untuk validasi sistem komputerisasi yang dibuat berdasarkan pesanan atau sistem yang disesuaikan dengan kebutuhan seharusnya tersedia proses yang memastikan penilaian formal dan pelaporan kualitas dan kinerja untuk semua tahap siklus-hidup sistem.
- 4.8 Bukti metode uji dan skenario uji yang sesuai seharusnya tersedia. Limit parameter sistem (proses), limit data dan penanganan kesalahan seharusnya dipertimbangkan secara khusus. Perangkat uji otomatis dan lingkungan uji seharusnya memiliki penilaian yang memadai dan terdokumentasi.
- 4.9 Jika data dipindahkan ke format atau sistem data lain, validasi seharusnya mencakup pengecekan bahwa data tidak berubah nilainya dan/atau makna selama proses pemindahan tersebut.

FASE OPERASIONAL

5. Data

Sistem komputerisasi yang menukar data secara elektronik dengan sistem lain seharusnya mencakup *built-in checks* yang tepat untuk pemasukan dan pemrosesan data yang benar dan aman demi minimalisasi risiko.

6. Pemeriksaan Akurasi

Untuk data penting yang dimasukkan secara manual seharusnya dilakukan pemeriksaan tambahan terhadap keakuratan data. Pemeriksaan ini dapat dilakukan oleh operator kedua atau dengan cara elektronik yang tervalidasi. Kekritisan dan konsekuensi potensial data yang keliru atau salah pemasukan ke sistem seharusnya menjadi bagian dari kajian manajemen risiko.

7. Penyimpanan Data

7.1 Data seharusnya diamankan baik secara fisik maupun elektronik terhadap kerusakan. Data tersimpan seharusnya diperiksa terhadap aksesibilitas, keterbacaan dan akurasi. Akses ke data seharusnya dijamin selama periode penyimpanan.

7.2 *Back-up* data yang relevan seharusnya dilakukan secara teratur. Integritas dan akurasi data *back-up* dan kemampuan untuk mengembalikan data seharusnya diperiksa selama validasi dan dipantau secara berkala.

8. Cetakan

8.1 Seharusnya memungkinkan untuk mendapatkan salinan jelas dari data yang tersimpan secara elektronik.

8.2 Untuk catatan pendukung pelulusan batch, sistem seharusnya memungkinkan perolehan cetakan dengan indikasi yang menunjukkan bila ada perubahan sejak pemasukan data asli.

9. *Audit Trails*

Berdasarkan penilaian risiko seharusnya dipertimbangkan membangun sistem yang memuat catatan data yang diubah atau dihapus (sistem *audit trail*). Perubahan atau penghapusan data terkait CPOB seharusnya didokumentasikan. *Audit trail* seharusnya tersedia dan dapat dikonversi ke format yang dapat dipahami secara umum dan dikaji secara berkala.

10. Manajemen Perubahan dan Konfigurasi

Setiap perubahan pada sistem komputerisasi termasuk konfigurasi sistem seharusnya hanya dilakukan secara terkendali sesuai prosedur yang ditetapkan.

11. Evaluasi berkala

Sistem komputerisasi seharusnya dievaluasi secara berkala untuk

memastikan bahwa sistem tersebut tetap berada dalam status tervalidasi dan memenuhi ketentuan CPOB. Evaluasi tersebut seharusnya mencakup, di mana diperlukan, rentang fungsionalitas saat ini, catatan penyimpangan, insiden, masalah, riwayat pemuktahiran (*upgrade*), kinerja, keandalan, keamanan dan laporan status validasi.

12. Keamanan

- 12.1 Kontrol fisik dan/atau *logical controls* seharusnya tersedia untuk membatasi akses terhadap sistem komputerisasi kepada personel yang berwenang. Metode yang tepat untuk mencegah pihak yang tidak berwenang masuk ke sistem dapat mencakup penggunaan kunci, kartu pas, kode pribadi dengan kata sandi, biometrik, akses terbatas ke peralatan komputer dan area penyimpanan data.
- 12.2 Tingkat pengendalian keamanan tergantung pada kekritisian sistem komputerisasi.
- 12.3 Penciptaan, perubahan, dan pembatalan otorisasi akses seharusnya dicatat.
- 12.4 Sistem manajemen data dan dokumen seharusnya dirancang untuk mencatat identitas operator yang masuk, mengubah, mengonfirmasikan atau menghapus data termasuk tanggal dan waktu.

13. Manajemen Insiden

Semua insiden, tidak hanya kegagalan sistem dan kesalahan data, seharusnya dilaporkan dan dinilai. Akar penyebab insiden kritis seharusnya diidentifikasi dan menjadi dasar Tindakan Korektif - Tindakan Pencegahan (TKTP).

14. Tanda Tangan Elektronik

Catatan elektronik dapat ditandatangani secara elektronik. Tanda tangan elektronik seharusnya:

- a. memiliki nilai yang sama seperti tanda tangan manual dalam lingkungan perusahaan;
- b. secara permanen terhubung dengan masing-masing catatan; dan
- c. dilengkapi waktu dan tanggal pelaksanaan.

15. Pelulusan *Batch*

Jika sistem komputerisasi digunakan untuk mencatat sertifikat dan pelulusan batch, sistem tersebut hanya boleh mengizinkan personel berwenang (sesuai dengan tahapan proses) untuk menyertifikasi pelulusan batch. Sistem seharusnya secara jelas mengidentifikasi dan mencatat personel yang meluluskan atau menyertifikasi batch. Hal ini seharusnya dilakukan dengan menggunakan tanda tangan elektronik.

16. Keberlanjutan Bisnis

Untuk ketersediaan sistem komputerisasi yang mendukung proses kritis, pengaturan seharusnya dibuat untuk memastikan kesinambungan dukungan bagi proses tersebut jika terjadi kerusakan sistem (misal menggunakan sistem manual atau alternatif). Waktu yang dibutuhkan untuk menerapkan pengaturan alternatif seharusnya didasarkan pada risiko dan kesesuaian untuk sistem tertentu dan proses bisnis yang didukungnya. Pengaturan ini seharusnya didokumentasikan dan diuji secara memadai.

17. Pengarsipan

Data dapat diarsipkan. Data tersebut seharusnya diperiksa untuk aksesibilitas, keterbacaan dan integritas. Jika perubahan yang relevan dilakukan terhadap sistem (misal peralatan komputer atau program), kemampuan untuk mengambil data seharusnya dijamin dan diuji.

GLOSARIUM

Aplikasi

Perangkat lunak terpasang pada “*platform*”/perangkat keras tertentu yang menyediakan fungsionalitas spesifik.

Berdasarkan pesanan/sistem yang disesuaikan pada kebutuhan

Sistem komputerisasi yang didesain secara individual disesuaikan dengan proses bisnis yang spesifik.

Commercial off the shelf software (COTS)

Perangkat lunak yang tersedia secara komersial, di mana kesesuaian penggunaannya dibuktikan melalui spectrum yang luas dari para pengguna.

Infrastruktur IT

Perangkat keras dan perangkat lunak seperti perangkat lunak jaringan dan sistem operasi, yang memungkinkan aplikasi berfungsi.

Pemilik proses

Personel yang bertanggung jawab atas proses bisnis.

Pemilik sistem

Personel yang bertanggung jawab atas ketersediaan, dan pemeliharaan sistem komputerisasi dan untuk keamanan data yang ada pada sistem itu.

Pihak ketiga

Pihak yang tidak dikelola secara langsung oleh pemegang izin edar dan / atau izin impor.

Siklus hidup

Seluruh fase dalam keberadaan sistem mulai dari kebutuhan awal sampai akhir penggunaan termasuk desain, spesifikasi, pemrograman, pengujian, instalasi, operasi, dan pemeliharaan.

ANEKS 8

CARA PEMBUATAN BAHAN BAKU AKTIF OBAT YANG BAIK

BAB 1

PENDAHULUAN

Tujuan

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

Pada Aneks ini istilah “pembuatan” mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi dari BAO dan pengawasan terkait. Pada Aneks ini, istilah “seharusnya” menyatakan rekomendasi yang diharapkan untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut aneks lain yang relevan dengan standar CPOB atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.

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

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

Ruang Lingkup

Aneks ini berlaku untuk pembuatan BAO yang digunakan sebagai produk Obat untuk manusia. Aneks ini juga berlaku untuk pembuatan BAO steril hanya sampai pada tahap akhir sebelum BAO dibuat steril. Sterilisasi dan proses aseptik untuk mendapatkan BAO steril tidak dicakup dalam Aneks ini, namun seharusnya dilakukan sesuai dengan CPOB termasuk Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

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

Aneks ini tidak mencakup darah utuh dan plasma karena Aneks 5 Pembuatan Produk dari Darah atau Plasma Manusia menjelaskan persyaratan rinci untuk pengambilan dan pengujian darah. Namun, Aneks ini mencakup BAO yang

dibuat dengan menggunakan darah atau plasma sebagai bahan awal. Sebagai tambahan, Aneks ini tidak berlaku untuk produk ruahan yang dikemas, namun berlaku untuk seluruh bahan awal aktif lain yang belum dijelaskan pada Aneks 2A Pembuatan Produk Terapeutik *Advanced (Advanced Therapy Medicinal Product)*, Aneks 2B Pembuatan Bahan Aktif Biologis dan Produk Biologi, Aneks 3 Pembuatan Gas Medisinal dan Aneks 9 Pembuatan Radiofarmaka yang mencakup standar tambahan untuk jenis BAO tertentu dapat ditemukan.

Bab 19 BAO yang Digunakan dalam Uji Klinik berisi panduan yang hanya berlaku untuk pembuatan BAO yang digunakan untuk pembuatan Obat uji klinik.

Pabrik pembuat seharusnya 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 seharusnya ditetapkan berdasarkan kasus demi kasus. Tabel 1 adalah panduan untuk tahap di mana lazimnya bahan awal BAO mulai digunakan dalam proses.

Mulai tahap ini sampai seterusnya CPBBAOB, sesuai yang ditetapkan dalam Aneks ini, seharusnya diterapkan pada tahap pembuatan produk antara dan/atau BAO. Hal ini termasuk validasi tahap proses kritis yang ditetapkan berdasarkan dampak terhadap mutu BAO. Namun, seharusnya dicatat fakta bahwa validasi tahap proses yang dipilih oleh pabrik pembuat tidak selalu terbatas pada tahap kritis.

Panduan dalam dokumen ini lazimnya diterapkan pada langkah yang ditunjukkan dengan warna abu-abu dalam Tabel 1. Hal ini tidak berarti bahwa semua langkah yang ditunjukkan harus dilaksanakan. Kepatuhan penerapan CPBBAOB pada pembuatan BAO seharusnya 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) seharusnya dilakukan setidaknya sesuai standar ini. Standar CPBBAOB tidak berlaku untuk tahapan sebelum bahan awal BAO yang ditetapkan mulai digunakan.

Tabel 1: Aplikasi untuk Standar Pembuatan BAO

Jenis Pembuatan	Penerapan aneks 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 potonga/irisan atau serbuk herbal	Pengumpulan tanaman dan/atau penanaman dan panen	Pemotongan/pengirisan			Proses fisis dan pengemasan
Bioteknologi: Fermentasi/kultur sel	Pengadaan bank sel induksi dan bank sel kerja	Perawatan bank sel kerja	Kultur sel dan/atau fermentasi	Isolasi dan pemurnian	Proses fisis dan pengemasan
Fermentasi "klasik" untuk memproduksi BAO	Pengadaan bank sel	Perawatan bank sel	Pemasukan sel ke dalam fermentasi	Isolasi dan pemurnian	Proses fisis dan pengemasan



BAB 2

MANAJEMEN MUTU

Prinsip

- 2.1 Mutu seharusnya menjadi tanggung jawab seluruh personel yang terlibat dalam pembuatan.
- 2.2 Tiap pabrik pembuat seharusnya mengadakan, mendokumentasikan dan menerapkan sistem yang efektif untuk mengelola mutu yang melibatkan partisipasi aktif manajemen dan personel pembuatan yang tepat.
- 2.3 Sistem untuk mengelola mutu seharusnya 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 seharusnya ditetapkan dan didokumentasikan.
- 2.4 Seharusnya terdapat suatu unit mutu yang independen dari produksi dan memenuhi tanggung jawab pemastian mutu dan pengawasan mutu. Dalam hal ini unit pemastian mutu dan pengawasan mutu dapat dalam bentuk terpisah atau perorangan atau kelompok, tergantung dari ukuran dan struktur organisasi.
- 2.5 Personel yang berwenang untuk meluluskan produk antara dan BAO seharusnya ditentukan.
- 2.6 Seluruh kegiatan yang berkaitan dengan mutu seharusnya dicatat pada saat kegiatan tersebut dilakukan.
- 2.7 Tiap penyimpangan dari prosedur yang telah ditetapkan seharusnya didokumentasikan dan dijelaskan. Penyimpangan kritis seharusnya diselidiki dan diselidiki serta kesimpulannya seharusnya didokumentasikan.

- 2.8 Tidak boleh ada bahan diluluskan atau digunakan sebelum evaluasi lengkap dengan hasil memuaskan oleh unit mutu kecuali terdapat sistem yang tepat yang memungkinkan untuk penggunaan semacam itu (misal pelulusan dalam status karantina seperti yang dijelaskan pada angka 10.3 atau penggunaan bahan baku atau produk antara sambil menunggu penyelesaian evaluasi).
- 2.9 Seharusnya tersedia prosedur untuk memberitahukan secara tepat waktu kepada manajemen penanggung jawab sehubungan dengan inspeksi oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan, defisiensi CPBBAOB yang serius, cacat produk dan tindakan yang terkait (misal keluhan yang berhubungan dengan mutu, penarikan produk, tindakan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan dan lain-lain).

Tanggung Jawab Unit Mutu

- 2.10 Unit mutu seharusnya dilibatkan dalam semua hal yang berkaitan dengan mutu.
- 2.11 Unit mutu seharusnya mengkaji dan menyetujui semua dokumen yang berkaitan dengan mutu.
- 2.12 Tanggung jawab utama unit mutu yang independen tidak boleh didelegasikan. Tanggung jawab tersebut seharusnya dijelaskan secara tertulis dan seharusnya mencakup namun tidak perlu terbatas pada:
- a. meluluskan atau menolak BAO;
 - b. meluluskan atau menolak produk antara untuk penggunaan di luar pengawasan perusahaan pembuat;
 - c. mengadakan suatu sistem untuk meluluskan atau menolak bahan baku, produk antara, bahan pengemas dan label;
 - d. mengkaji catatan *batch* produksi dan catatan laboratorium pengawasan mutu yang telah selesai terutama pada tahap proses kritis sebelum pelulusan BAO untuk distribusi;
 - e. memastikan bahwa penyimpangan kritis diselidiki dan diselesaikan;
 - f. menyetujui semua spesifikasi dan prosedur produksi induk;
 - g. menyetujui semua prosedur yang berdampak terhadap mutu produk antara atau BAO;
 - h. memastikan audit internal (inspeksi diri) dilakukan;
 - i. menyetujui pabrik pembuat produk antara dan BAO berdasarkan kontrak;
 - j. menyetujui perubahan yang berpotensi memengaruhi mutu produk antara atau BAO;
 - k. mengkaji dan menyetujui protokol dan laporan validasi;

- l. memastikan bahwa keluhan yang berkaitan dengan mutu diselidiki dan diselesaikan;
- m. memastikan bahwa sistem yang efektif digunakan untuk perawatan dan kalibrasi peralatan kritis;
- n. memastikan bahwa bahan diuji dengan tepat dan hasil uji dilaporkan;
- o. memastikan ketersediaan data stabilitas yang sesuai untuk mendukung pengujian ulang atau tanggal kedaluwarsa dan kondisi penyimpanan BAO dan/atau produk antara; dan
- p. melakukan pengkajian mutu produk (seperti yang didefinisikan pada angka 2.16 – 2.17).

Tanggung Jawab untuk Aktivitas Produksi

- 2.13 Tanggung jawab untuk kegiatan produksi seharusnya diuraikan secara tertulis dan seharusnya mencakup namun tidak perlu terbatas pada:
- a. menyiapkan, mengkaji, mengesahkan dan mendistribusikan instruksi (catatan *batch*) untuk produksi produk antara atau BAO sesuai prosedur tertulis;
 - b. memproduksi BAO dan, bila perlu, produk antara sesuai instruksi (catatan *batch*) yang telah disetujui sebelumnya;
 - c. mengkaji semua catatan *batch* 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 CPBBAOB seharusnya dilakukan audit internal secara berkala sesuai jadwal yang telah disetujui.
- 2.15 Temuan audit dan tindakan perbaikan seharusnya didokumentasikan serta disampaikan kepada manajemen penanggungjawab perusahaan untuk menjadi perhatiannya. Tindakan perbaikan yang telah disetujui seharusnya diselesaikan secara tepat waktu dan efektif.

Pengkajian Mutu Produk

- 2.16 Pengkajian mutu BAO secara berkala seharusnya dilaksanakan dengan tujuan untuk memverifikasi konsistensi proses. Pengkajian ini seharusnya dilaksanakan tiap tahun dan didokumentasikan serta seharusnya mencakup paling sedikit:
 - a. pengkajian hasil pengawasan selama-proses yang kritis;
 - b. pengkajian semua *batch* 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 seharusnya dievaluasi dan dibuat penilaian apakah tindakan perbaikan atau validasi ulang perlu dilakukan. Alasan untuk tindakan perbaikan tersebut seharusnya didokumentasikan. Tindakan perbaikan yang disetujui seharusnya diselesaikan secara tepat waktu dan efektif.

BAB 3 PERSONALIA

Kualifikasi Personel

- 3.1 Seharusnya tersedia personel dalam jumlah yang cukup, terqualifikasi dengan pendidikan, pelatihan dan/atau pengalaman yang tepat untuk melakukan dan mengawasi pembuatan produk antara dan BAO.
- 3.2 Tanggung jawab seluruh personel yang terlibat dalam pembuatan produk antara dan BAO seharusnya ditetapkan secara tertulis.
- 3.3 Pelatihan seharusnya dilakukan secara berkala oleh personel yang terqualifikasi dan seharusnya meliputi, minimal, kegiatan tertentu yang dilakukan karyawan dan aspek CPBBAOB yang berkaitan dengan fungsi

karyawan tersebut. Catatan pelatihan seharusnya disimpan. Pelatihan seharusnya dinilai secara berkala.

Higiene Perorangan

- 3.4 Personel seharusnya menerapkan sanitasi yang baik dan kebiasaan sehat.
- 3.5 Personel seharusnya mengenakan pakaian bersih dan sesuai untuk kegiatan pembuatan di mana mereka terlibat dan bila perlu, pakaian ini seharusnya diganti. Pakaian pelindung tambahan, seperti penutup kepala, wajah, tangan dan lengan seharusnya dikenakan jika diperlukan, untuk melindungi produk antara dan BAO dari kontaminasi.
- 3.6 Personel seharusnya menghindari kontak langsung dengan produk antara atau BAO.
- 3.7 Merokok, makan, minum, mengunyah dan menyimpan makanan seharusnya dibatasi pada area tertentu yang telah ditetapkan yang terpisah dari area pembuatan.
- 3.8 Personel yang menderita penyakit infeksi atau memiliki luka terbuka pada permukaan yang terpapar di tubuh tidak boleh melaksanakan kegiatan yang dapat memengaruhi mutu BAO. Tiap personel yang kapanpun terlihat (melalui baik pemeriksaan medis maupun pengamatan supervisor) memiliki tanda-tanda sakit atau luka terbuka seharusnya tidak dilibatkan dalam kegiatan di mana kondisi kesehatan dapat merugikan mutu BAO sampai kondisinya pulih atau personel medis yang terqualifikasi memutuskan bahwa keterlibatan personel tersebut tidak akan membahayakan keamanan atau mutu BAO.

Konsultan

- 3.9 Konsultan yang memberikan konsultasi untuk pembuatan dan pengawasan produk antara atau BAO seharusnya 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 seharusnya disimpan.

BAB 4

BANGUNAN DAN FASILITAS

Desain dan Konstruksi

- 4.1 Bangunan dan fasilitas yang digunakan untuk pembuatan produk antara dan BAO seharusnya berlokasi, didesain dan dikonstruksikan untuk memudahkan pembersihan, perawatan dan kegiatan agar sesuai dengan tipe dan tahap pembuatan. Fasilitas seharusnya juga didesain untuk meminimalisasi potensi kontaminasi. Jika spesifikasi mikrobiologis telah ditetapkan untuk produk antara atau BAO, fasilitas seharusnya juga didesain untuk membatasi paparan ke kontaminan mikrobiologis yang tidak diharapkan sebagaimana seharusnya.

- 4.2 Bangunan dan fasilitas seharusnya memiliki ruang yang cukup untuk penempatan peralatan dan bahan secara teratur untuk mencegah campur- baur dan kontaminasi.
- 4.3 Apabila peralatan tersebut (contoh sistem tertutup atau contained) memberikan proteksi yang cukup terhadap bahan, peralatan tersebut dapat ditempatkan diluar ruangan.
- 4.4 Alur bahan dan personel di dalam bangunan atau fasilitas seharusnya didesain untuk mencegah campur-baur atau kontaminasi.
- 4.5 Seharusnya 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 seharusnya disediakan untuk personel. Fasilitas pencucian tersebut seharusnya dilengkapi dengan air panas dan air dingin sesuai dengan kebutuhan, sabun atau deterjen, udara pengering atau handuk sekali pakai. Fasilitas pencucian dan toilet seharusnya terpisah dari area pembuatan tetapi mudah dicapai. Fasilitas yang cukup jumlahnya untuk mandi dan/atau ganti baju seharusnya disediakan, bila diperlukan.
- 4.7 Area/kegiatan laboratorium lazimnya seharusnya 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) seharusnya dikualifikasi dan dipantau sebagaimana seharusnya dan seharusnya diambil tindakan bila batas dilampaui. Gambar teknik sistem penunjang seharusnya tersedia.

- 4.9 Sistem ventilasi, filtrasi dan pembuangan udara yang memadai seharusnya tersedia, di mana diperlukan. Sistem tersebut seharusnya didesain dan dikonstruksikan untuk meminimalisasi risiko kontaminasi dan kontaminasi silang serta seharusnya mencakup peralatan untuk pengendalian tekanan udara, mikroorganisme (bila diperlukan), debu, kelembaban dan suhu, sebagaimana seharusnya sesuai tahap pembuatan. Perhatian khusus seharusnya diberikan pada area di mana BAO terpapar ke lingkungan.
- 4.10 Jika udara diresirkulasi ke area produksi, seharusnya diambil tindakan yang tepat untuk mengendalikan risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.
- 4.11 Pemipaan yang dipasang secara permanen seharusnya diidentifikasi dengan benar. Hal ini dapat dicapai dengan mengidentifikasi masing-masing jalur, dokumentasi, sistem kendali komputer atau dengan alternatif lain. Pemipaan seharusnya ditempatkan untuk menghindari risiko kontaminasi produk antara atau BAO.
- 4.12 Drainase seharusnya memiliki ukuran yang memadai dan seharusnya dilengkapi dengan air *break* atau alat yang sesuai untuk mencegah aliran balik, sebagaimana seharusnya.

Air

- 4.13 Air yang digunakan untuk proses pembuatan BAO seharusnya ditunjukkan kesesuaiannya dengan tujuan penggunaannya.
- 4.14 Kecuali ada justifikasi lain, air untuk proses seharusnya 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, seharusnya ditetapkan spesifikasi yang sesuai untuk sifat fisika/kimiawi, angka mikrob 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 seharusnya divalidasi dan dipantau dengan batas bertindak yang tepat.
- 4.17 Apabila pabrik pembuat BAO nonsteril baik bertujuan maupun mengklaim bahwa BAO tersebut sesuai untuk digunakan pada proses lanjutan untuk memproduksi Obat (produk) steril, air yang digunakan untuk tahap isolasi dan pemurnian akhir seharusnya dipantau dan dikendalikan terhadap angka mikrob 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, seharusnya digunakan untuk produksi bahan dengan sensitivitas tinggi, misal golongan penisilin atau sefalosporin.

- 4.19 Area produksi yang didedikasikan seharusnya 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 seharusnya ditetapkan dan diterapkan untuk mencegah kontaminasi silang dari personel, bahan dan lain-lain yang berpindah dari satu area yang didedikasikan ke area lain.
- 4.21 Semua kegiatan produksi (termasuk penimbangan, penggilingan atau pengemasan) dari bahan sangat toksik nonbahan farmasi, misal herbisida dan pestisida, tidak boleh dilakukan dengan menggunakan bangunan dan/atau peralatan untuk memproduksi BAO. Penanganan dan penyimpanan bahan sangat toksik nonbahan farmasi tersebut seharusnya terpisah dari BAO.

Pencahayaan

- 4.22 Pencahayaan yang cukup seharusnya 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 seharusnya dibuang secara aman, tepat waktu dan bersih. Wadah dan/atau pipa untuk limbah seharusnya diidentifikasi secara jelas.

Sanitasi dan Perawatan

- 4.24 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan produk antara dan BAO seharusnya dipelihara dan diperbaiki dengan cara yang sesuai serta dijaga dalam kondisi bersih.
- 4.25 Prosedur tertulis seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya memiliki desain yang sesuai dan ukuran yang memadai serta diletakkan sesuai dengan tujuan penggunaan, pembersihan, sanitasi (jika diperlukan) dan pemeliharaan.

- 5.2 Peralatan seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya diidentifikasi dengan tepat.
- 5.5 Semua bahan yang berhubungan dengan pengoperasian peralatan, seperti pelumas, cairan pemanas atau pendingin, tidak boleh bersentuhan langsung dengan produk antara atau BAO yang dapat mengubah mutu menjadi di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan. Semua penyimpangan dari hal tersebut seharusnya dievaluasi untuk memastikan bahwa tidak ada efek yang merugikan berkaitan dengan kesesuaian dari tujuan penggunaan bahan. Jika memungkinkan seharusnya digunakan pelumas dan oli berkualitas *food grade*.
- 5.6 Jika diperlukan seharusnya digunakan peralatan dengan sistem tertutup atau terkungkung (*contained*). Jika digunakan peralatan terbuka atau bila peralatan dibuka, seharusnya diambil tindakan pencegahan yang tepat untuk meminimalkan risiko kontaminasi.
- 5.7 Seharusnya 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) seharusnya ditetapkan untuk program pemeliharaan peralatan.
- 5.9 Prosedur tertulis seharusnya ditetapkan untuk pembersihan peralatan dan pelulusan untuk penggunaannya dalam proses pembuatan produk antara dan BAO. Prosedur pembersihan seharusnya cukup rinci agar operator mampu membersihkan tiap jenis peralatan secara efektif dan reproduibel. Prosedur ini seharusnya 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 *batch* 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*) seharusnya 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 *batch* yang berurutan dari produk antara atau BAO yang sama, peralatan seharusnya dibersihkan pada interval yang sesuai untuk menghindarkan pembentukan atau cemaran terbawa (misal hasil degradasi atau mikroorganisme pada tingkat yang tidak diinginkan).
- 5.12 Peralatan yang tidak didedikasikan untuk satu produk seharusnya dibersihkan setelah produksi bahan yang berbeda untuk menghindari kontaminasi silang.
- 5.13 Kriteria keberterimaan untuk residu dan pemilihan prosedur pembersihan dan bahan pembersih seharusnya ditetapkan dan dijustifikasi.
- 5.14 Peralatan seharusnya 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 seharusnya dikalibrasi sesuai dengan prosedur tertulis dan jadwal yang ditetapkan.
- 5.16 Kalibrasi peralatan seharusnya dilakukan dengan menggunakan standar yang dapat ditelusur terhadap standar yang tersertifikasi, jika ada.
- 5.17 Catatan kalibrasi tersebut seharusnya disimpan.
- 5.18 Status kalibrasi terkini untuk peralatan kritis seharusnya diketahui dan dapat diverifikasi.
- 5.19 Instrumen yang tidak memenuhi kriteria kalibrasi tidak boleh digunakan.
- 5.20 Penyimpangan dari standar kalibrasi yang telah disetujui untuk instrumen kritis seharusnya 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 seharusnya divalidasi. Kedalaman dan lingkup validasi tergantung dari keragaman, kompleksitas dan kekritisannya aplikasi komputerisasi.
- 5.22 Kualifikasi instalasi dan kualifikasi operasional yang benar seharusnya 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.
- 5.24 Sistem komputerisasi seharusnya memiliki fungsi kontrol yang memadai untuk mencegah akses yang tidak diotorisasi atau perubahan terhadap data. Seharusnya ada fungsi kontrol untuk mencegah penghilangan data (misal sistem dimatikan dan data tidak terekam). Seharusnya tersedia catatan dari tiap perubahan data yang dibuat, pemasukan data sebelumnya, siapa yang melakukan perubahan dan bilamana perubahan tersebut dilakukan.
- 5.25 Prosedur tertulis seharusnya tersedia untuk pengoperasian dan perawatan sistem komputerisasi.
- 5.26 Bila data kritis dimasukkan secara manual, seharusnya 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 seharusnya dicatat dan diinvestigasi.
- 5.28 Perubahan terhadap sistem komputerisasi seharusnya dilakukan sesuai dengan prosedur perubahan dan seharusnya 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 seharusnya disimpan. Catatan tersebut seharusnya menunjukkan bahwa sistem dirawat dalam kondisi yang tervalidasi.
- 5.29 Apabila sistem rusak atau gagal yang menyebabkan kehilangan catatan secara permanen, seharusnya tersedia suatu sistem *back-up*. Suatu cara untuk memastikan perlindungan terhadap data seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya terkendali dengan memelihara riwayat revisi.
- 6.3 Seharusnya 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 seharusnya ditetapkan.
- 6.4 Semua catatan produksi, pengawasan dan distribusi seharusnya disimpan minimal 1 (satu) tahun setelah tanggal kedaluwarsa *batch*. Untuk BAO dengan tanggal pengujian ulang catatan seharusnya disimpan minimal 3 (tiga) tahun setelah *batch* secara lengkap didistribusikan.
- 6.5 Jika ada yang harus diisi dalam suatu catatan, pengisian tersebut seharusnya dibuat - sehingga tidak bisa dihapus - pada tempat yang disediakan untuk pengisian tersebut segera setelah aktivitas dilakukan dan seharusnya mencantumkan personel yang mengisi catatan tersebut. Koreksi terhadap pengisian seharusnya ditandatangani dan dibubuhi tanggal serta membiarkan data aslinya tetap terbaca.
- 6.6 Selama periode penyimpanan catatan asli atau kopinya seharusnya 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* seharusnya tersedia dalam keadaan siap pakai.
- 6.8 Spesifikasi seharusnya ditetapkan dan didokumentasikan untuk bahan baku, produk antara, jika diperlukan, BAO serta label dan bahan pengemas. Di samping itu, spesifikasi mungkin diperlukan untuk beberapa bahan tertentu lain, seperti alat bantu proses gasket atau bahan lain yang digunakan selama produksi produk antara atau BAO yang secara kritis dapat memengaruhi mutu. Kriteria keberterimaan seharusnya ditetapkan dan didokumentasikan untuk pengawasan selama-proses.
- 6.9 Apabila tanda tangan elektronik digunakan dalam dokumen, hal tersebut seharusnya diotentikkan dan aman.

Catatan Penggunaan dan Pembersihan Peralatan

- 6.10 Catatan penggunaan, pembersihan, sanitasi dan/atau sterilisasi dan perawatan peralatan utama seharusnya menunjukkan tanggal, waktu (jika sesuai), produk dan nomor *batch* tiap *batch* yang diproses dalam alat tersebut serta personel yang melakukan pembersihan dan perawatan

- 6.11 Jika alat didedikasikan untuk pembuatan satu produk antara atau BAO, catatan peralatan individu tidak diperlukan bila *batch* 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 *batch* atau dibuat terpisah.

Catatan Bahan Baku, Produk Antara, Label dan Bahan Pengemas Bahan Aktif Obat

- 6.12 Catatan seharusnya disimpan yang meliputi:
- a. nama pabrik pembuat, identitas dan kuantitas tiap pengiriman dari tiap *batch* 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) seharusnya dirawat sebagai pembanding terhadap label yang diterbitkan/digunakan.

Prosedur Produksi Induk (Catatan Produksi dan Pengawasan Induk)

- 6.14 Untuk memastikan keseragaman dari *batch* ke *batch*, prosedur produksi induk untuk tiap produk antara dan BAO seharusnya 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 seharusnya 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 *batch* atau laju produksi seharusnya dicakup. Variasi terhadap jumlah seharusnya disediakan bila dijustifikasi;
 - d. lokasi produksi dan peralatan produksi utama yang digunakan;
 - e. prosedur produksi yang rinci, termasuk:

- i. urutan yang harus diikuti;
 - ii. rentang parameter proses yang harus digunakan;
 - iii. instruksi pengambilan sampel dan pengawasan selama-proses disertai dengan kriteria keberterimaan-nya, sebagaimana mestinya;
 - iv. batas waktu penyelesaian dari tiap tahap proses dan/atau keseluruhan proses sebagaimana mestinya; dan
 - v. 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 *Batch* Produksi (Catatan Produksi dan Pengawasan *Batch*)

- 6.16 Catatan *batch* produksi seharusnya dibuat untuk tiap produk antara dan BAO serta seharusnya mencakup informasi yang lengkap yang berhubungan dengan produksi dan pengawasan tiap *batch*. Catatan *batch* produksi seharusnya diperiksa sebelum diterbitkan untuk memastikan bahwa catatan *batch* produksi tersebut adalah dari versi yang benar dan merupakan reproduksi akurat yang sah dari prosedur produksi induk yang sesuai. Jika catatan *batch* produksi dihasilkan dari bagian yang terpisah dari dokumen induk maka dokumen tersebut seharusnya mencakup rujukan kepada prosedur produksi induk yang berlaku.
- 6.17 Catatan ini seharusnya diberi nomor dengan nomor *batch* 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 *batch* (catatan produksi dan pengawasan *batch*) seharusnya 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 *batch* bahan baku, produk antara atau bahan-bahan yang diproses ulang yang digunakan selama pengolahan;
 - d. hasil nyata yang dicatat untuk parameter proses kritis;

- e. pengambilan sampel yang dilakukan;
 - f. tanda tangan personel yang melakukan dan personel yang secara langsung mengawasi atau memeriksa tiap tahap kritis selama aktivitas;
 - g. hasil pengujian selama-proses dan laboratorium;
 - h. hasil nyata pada tahap atau waktu yang sesuai;
 - i. deskripsi pengemasan dan label untuk produk antara atau BAO;
 - j. spesimen label BAO atau produk antara jika dibuat untuk tujuan komersial;
 - k. penyimpangan yang dicatat, hasil evaluasi, investigasi (bila dilakukan) atau acuan terhadap investigasi tersebut jika disimpan terpisah; dan
 - l. hasil pengujian untuk pelulusan.
- 6.19 Prosedur tertulis seharusnya disusun dan diikuti untuk melakukan investigasi penyimpangan yang kritis atau kegagalan suatu *batch* dari produk antara atau BAO untuk memenuhi spesifikasi. Investigasi seharusnya diperluas terhadap *batch* lain yang mungkin berhubungan dengan kegagalan atau penyimpangan yang spesifik.

Catatan Pengawasan Mutu

- 6.20 Catatan Pengawasan Mutu seharusnya 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 *batch* 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 *batch* yang diuji;
 - e. catatan seluruh perhitungan yang dilakukan sehubungan dengan pengujian, termasuk, sebagai contoh, satuan ukur, faktor konversi dan faktor kesetaraan;

- f. pernyataan hasil pengujian dan perbandingannya terhadap kriteria keberterimaan yang ditetapkan;
- g. tanda tangan personel yang melakukan tiap pengujian dan tanggal pengujian dilakukan; dan
- h. tanggal dan tanda tangan orang kedua yang menunjukkan bahwa catatan asli telah dikaji terhadap akurasi, kelengkapan dan pemenuhan terhadap standar yang ditetapkan.

6.21 Catatan lengkap seharusnya 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 *Batch* Produksi

6.22 Prosedur tertulis untuk pengkajian dan persetujuan catatan produksi *batch* dan catatan pengawasan mutu, mencakup pengemasan dan pelabelan, seharusnya dibuat dan dipatuhi, untuk menentukan pemenuhan produk antara atau BAO dengan spesifikasi yang ditetapkan sebelum suatu *batch* diluluskan atau didistribusikan.

6.23 Catatan produksi *batch* dan catatan pengawasan mutu dari tahap proses kritis seharusnya dikaji dan disetujui oleh unit mutu sebelum suatu *batch* BAO diluluskan atau didistribusikan. Catatan produksi dan catatan pengawasan mutui dari tahap proses tidak kritis dapat dikaji oleh personel produksi yang terqualifikasi atau unit lain mengikuti prosedur yang disetujui oleh unit mutu.

6.24 Seluruh laporan penyimpangan, investigasi dan HULS seharusnya dikaji sebagai bagian dari pengkajian catatan *batch* sebelum *batch* 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 Seharusnya 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 seharusnya memiliki sistem untuk mengevaluasi pemasok bahan kritis.

- 7.3 Bahan seharusnya 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 seharusnya diketahui oleh pabrik pembuat produk antara dan/atau BAO.
- 7.5 Perubahan sumber pasokan bahan baku yang kritis seharusnya diperlakukan menurut Bab 13 Pengendalian Perubahan.

Penerimaan dan Karantina

- 7.6 Pada saat kedatangan bahan dan sebelum diterima, tiap wadah atau kelompok wadah dari bahan seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya diidentifikasi dengan benar, diuji jika perlu dan diluluskan. Prosedur seharusnya tersedia untuk mencegah salah masuknya bahan yang datang ke dalam stok yang ada.
- 7.8 Jika pengiriman produk ruahan dilakukan dengan tangki yang tidak didedikasikan untuk satu produk, seharusnya ada jaminan tidak ada kontaminasi silang yang berasal dari tangki. Cara untuk memberikan jaminan ini dapat mencakup satu atau lebih hal sebagai berikut:
 - a. sertifikat pembersihan;
 - b. pengujian untuk impuritas sesepora; dan
 - c. audit terhadap pemasok.
- 7.9 Wadah penyimpanan besar dan manifold pendamping serta lajur pengisian dan pengeluarannya seharusnya diidentifikasi semestinya.
- 7.10 Tiap wadah atau kelompok wadah (*batch*) dari bahan seharusnya ditandai dan diidentifikasi dengan suatu nomor kode, nomor *batch* atau nomor penerimaan yang berbeda. Nomor ini seharusnya digunakan untuk mencatat disposisi tiap *batch*. Seharusnya ada suatu sistem untuk mengidentifikasi status dari tiap *batch*.

Pengambilan Sampel dan Pengujian Bahan Produksi yang Datang

- 7.11 Seharusnya dilakukan sedikitnya satu pengujian untuk membuktikan identitas tiap *batch* bahan, kecuali bahan yang diuraikan pada angka 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 seharusnya mencakup evaluasi yang memberikan bukti yang cukup (misal riwayat mutu) bahwa pabrik pembuat dapat secara konsisten menyediakan bahan yang memenuhi spesifikasi. Analisis lengkap seharusnya dilakukan terhadap minimal tiga *batch* sebelum mengurangi pengujian *in-house*. Akan tetapi, minimal, seharusnya dilakukan analisis lengkap pada interval yang sesuai dan dibandingkan dengan sertifikat analisis. Keandalan dari sertifikat analisis seharusnya 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 *batch* seharusnya memudahkan penetapan identitas bahan tersebut. Pengabaian pengujian-di-tempat (terhadap) bahan tersebut seharusnya dijustifikasi dan didokumentasikan.
- 7.14 Sampel seharusnya mewakili *batch* bahan dari mana bahan tersebut diambil. Metode pengambilan sampel seharusnya 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 seharusnya berdasarkan pola pengambilan sampel dengan mempertimbangkan kekritisn bahan, variabilitas bahan, riwayat mutu pemasok dan jumlah yang dibutuhkan untuk analisis.
- 7.15 Pengambilan sampel seharusnya 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 seharusnya dibuka secara hati-hati dan segera ditutup kembali. Wadah tersebut seharusnya ditandai untuk menunjukkan bahwa sampel telah diambil.

Penyimpanan

- 7.17 Bahan seharusnya ditangani dan disimpan sedemikian rupa untuk mencegah degradasi, kontaminasi dan kontaminasi silang.
- 7.18 Bahan yang disimpan dalam fiber drum, kantong atau kotak seharusnya tidak diletakkan langsung di atas lantai dan, apabila sesuai, diberikan ruang yang memudahkan pembersihan dan pemeriksaan.
- 7.19 Bahan seharusnya 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 seharusnya diidentifikasi dan dikendalikan dengan suatu sistem karantina yang dirancang untuk mencegah penggunaan yang tidak diotorisasi dalam pembuatan.

Evaluasi Ulang

- 7.22 Bahan seharusnya dievaluasi ulang 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 seharusnya ditimbang atau diukur dengan kondisi yang sesuai yang tidak memengaruhi kesesuaiannya dalam penggunaannya. Alat timbang dan ukur seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya disaksikan atau dilakukan dengan pengawasan yang setara. Sebelum penggunaan personel produksi seharusnya memverifikasi bahwa bahan tersebut sudah ditetapkan di catatan *batch* untuk produk antara atau BAO yang dimaksud.
- 8.4 Kegiatan kritis lain seharusnya disaksikan atau dilakukan dengan pengendalian yang setara.
- 8.5 Hasil nyata seharusnya dibandingkan dengan hasil yang diharapkan pada tahap tertentu dalam proses produksi. Hasil yang diharapkan dengan rentang yang sesuai seharusnya ditetapkan berdasarkan data laboratorium, skala pilot atau pembuatan sebelumnya. Penyimpangan hasil yang berhubungan dengan langkah proses kritis seharusnya diinvestigasi untuk menentukan dampak atau yang berpotensi menimbulkan dampak pada mutu yang dihasilkan dari *batch* yang kena dampak.
- 8.6 Tiap penyimpangan seharusnya didokumentasikan dan dijelaskan. Tiap penyimpangan kritis seharusnya diinvestigasi.

- 8.7 Status proses peralatan unit utama seharusnya 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 seharusnya diawasi secara sesuai untuk mencegah penggunaan yang tidak diotorisasi.

Batas Waktu

- 8.9 Jika batas waktu telah ditetapkan pada prosedur produksi induk (lihat angka 6.15), batas waktu ini seharusnya dipenuhi untuk memastikan mutu dari produk antara dan BAO. Penyimpangan seharusnya 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 seharusnya disimpan pada kondisi yang sesuai untuk memastikan kesesuaian penggunaannya.

Pengambilan Sampel-Selama-Proses dan Pengawasan selama-Proses

- 8.11 Prosedur tertulis seharusnya disiapkan untuk memantau kemajuan dan pengawasan pada kinerja langkah proses yang menyebabkan variabilitas mutu karakteristik produk antara dan BAO. Pengawasan selama-proses dan kriteria keberterimaannya seharusnya ditetapkan berdasarkan informasi yang diperoleh selama tahap pengembangan atau data riwayat.
- 8.12 Kriteria keberterimaan dan tipe serta jangkauan pengujian dapat tergantung pada:
- a. sifat produk antara atau BAO yang dibuat;
 - b. reaksi atau langkah proses yang dilakukan; dan
 - c. tingkat di mana proses menghasilkan variabilitas mutu produk.

Pada tahap pembuatan awal dapat dilakukan pengawasan selama proses yang lebih longgar, sedangkan pada tahap proses lanjut seharusnya 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, seharusnya dinyatakan secara tertulis dan disetujui oleh unit mutu.
- 8.14 Pengawasan selama proses dapat dilakukan oleh personel terqualifikasi departemen produksi dan proses dapat disesuaikan tanpa persetujuan terlebih dahulu dari unit mutu jika masih dalam batas yang telah ditentukan dan disetujui sebelumnya oleh unit mutu. Seluruh pengujian dan hasilnya seharusnya didokumentasikan sebagai bagian dari catatan *batch*.

- 8.15 Prosedur tertulis seharusnya menjelaskan metode pengambilan sampel untuk bahan, produk antara dan BAO selama-proses. Pola dan prosedur pengambilan sampel seharusnya didasarkan pada cara pengambilan sampel yang ilmiah.
- 8.16 Pengambilan sampel selama-proses seharusnya dilakukan dengan menggunakan prosedur yang didesain untuk mencegah kontaminasi dari bahan dan produk antara atau BAO lain yang diambilnya. Prosedur seharusnya 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 Batch Produk Antara atau BAO

- 8.18 Dalam Aneks ini *blending* didefinisikan sebagai proses penggabungan bahan dengan spesifikasi yang sama untuk menghasilkan produk antara atau BAO yang homogen. Pencampuran fraksi dari *batch* tunggal (misal mengumpulkan beberapa hasil sentrifugasi dari *batch* kristalisasi tunggal) atau fraksi kombinasi dari beberapa *batch* selama-proses untuk pengolahan lebih lanjut dianggap sebagai bagian dari proses produksi dan tidak dianggap sebagai *blending*.
- 8.19 *Batch* HULS tidak boleh digabungkan dengan *batch* lain untuk tujuan memenuhi spesifikasi. Sebelum melalui proses *blending*, tiap *batch* yang disatukan ke dalam gabungan *batch* seharusnya telah dibuat dengan menggunakan suatu proses yang telah ditentukan dan seharusnya telah diuji secara individu dan dibuktikan memenuhi spesifikasi yang sesuai.
- 8.20 Proses *blending* yang dapat diterima meliputi tetapi tidak dibatasi pada:
- blending batch* kecil untuk memperbesar ukuran *batch*; dan
 - blending* dari *tailings* (yaitu, jumlah yang relatif kecil dari bahan hasil proses isolasi) dari *batch* produk antara atau BAO yang sama untuk membentuk *batch* tunggal.

Proses *blending* seharusnya diawasi dan didokumentasikan secara memadai serta *batch* hasil *blending*, seharusnya diuji kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang telah ditentukan.

Catatan *batch* dari proses *blending* seharusnya memungkinkan ketertelusuran kembali ke *batch* individual yang merupakan bagian dari *blend*.

Bila sifat fisik dari BAO kritis (misal: BAO dimaksudkan untuk digunakan dalam bentuk sediaan padat oral atau suspensi), proses *blending* seharusnya divalidasi untuk menunjukkan homogenitas dari kombinasi *batch*. Validasi seharusnya meliputi pengujian sifat kritis (misal: distribusi ukuran partikel, densitas ruahan dan *tap density*) yang mungkin diakibatkan oleh proses *blending*.

Jika *blending* dapat memberi dampak buruk terhadap stabilitas, seharusnya dilakukan uji stabilitas pada *batch* hasil *blending* terakhir.

- 8.21 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang *batch* hasil *blending* seharusnya didasarkan pada tanggal pembuatan tailings atau *batch* pada *blending* yang tertua.

Pengawasan terhadap Kontaminasi

- 8.22 Bahan tersisa dapat dipindahkan ke dalam *batch* yang berurutan dari produk antara atau BAO yang sama bila ada pengendalian yang memadai. Contoh mencakup sisa yang menempel pada dinding micronizer, lapisan sisa kristal lembab yang tertinggal dalam drum centrifuge setelah dikeluarkan dan pengeluaran cairan atau kristal yang tidak sempurna dari wadah proses pada saat pemindahan bahan tersebut ke langkah proses berikut. Pemindahan bahan tersebut tidak boleh mengakibatkan degradasi atau kontaminasi mikrob terbawa dalam jumlah yang dapat mengubah secara buruk profil impuritas BAO yang telah ditentukan.
- 8.23 Proses produksi seharusnya dilakukan dengan suatu cara yang akan mencegah kontaminasi pada produk antara atau BAO oleh bahan lain.
- 8.24 Tindakan pencegahan untuk menghindari kontaminasi seharusnya dilakukan pada saat menangani BAO setelah pemurnian.

BAB 9

PENGEMASAN DAN IDENTIFIKASI LABEL BAO DAN PRODUK ANTARA

Umum

- 9.1 Seharusnya 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 seharusnya sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan. Bahan yang tidak sesuai dengan spesifikasi tersebut seharusnya ditolak untuk mencegah penggunaannya dalam proses di mana bahan tersebut tidak sesuai.
- 9.3 Catatan seharusnya dipelihara untuk tiap pengiriman label dan bahan pengemas yang menunjukkan penerimaan, pemeriksaan atau pengujian dan keputusan diterima atau ditolak.

Bahan Pengemas

- 9.4 Wadah seharusnya memberikan perlindungan yang memadai terhadap kerusakan atau kontaminasi produk antara atau BAO yang mungkin terjadi selama transportasi dan penyimpanan yang direkomendasikan.
- 9.5 Wadah seharusnya bersih dan, tergantung dari sifat produk antara atau BAO, disanitasi untuk memastikan kesesuaian dengan penggunaan yang diinginkan. Wadah ini tidak boleh reaktif, aditif atau absorptif sehingga mengubah mutu dari produk antara atau BAO di luar batas yang ditetapkan.

- 9.6 Wadah yang digunakan kembali seharusnya dibersihkan berdasarkan prosedur yang terdokumentasi dan seluruh label sebelumnya seharusnya dilepas atau dihilangkan identitasnya.

Pengeluaran dan Pengendalian Label

- 9.7 Akses ke dalam area penyimpanan label seharusnya dibatasi pada personel yang diberi wewenang.
- 9.8 Prosedur seharusnya 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 seharusnya diinvestigasi dan investigasi seharusnya disetujui oleh unit mutu.
- 9.9 Seluruh kelebihan label yang sudah diberi nomor *batch* atau pencetakan lain yang berhubungan dengan *batch* seharusnya dimusnahkan. Label yang dikembalikan seharusnya dijaga dan disimpan sedemikian rupa sehingga mencegah pencampurbauran dan memberikan identifikasi yang sesuai.
- 9.10 Label yang sudah tidak berlaku seharusnya dimusnahkan.
- 9.11 Alat cetak yang digunakan pada pencetakan label untuk kegiatan pengemasan seharusnya diawasi untuk memastikan bahwa seluruh cetakan sesuai dengan cetakan yang ditetapkan pada catatan produksi *batch*.
- 9.12 Label tercetak yang dikeluarkan untuk suatu *batch* seharusnya diperiksa secara teliti terhadap identitas yang benar dan kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang tercantum pada catatan produksi induk. Hasil dari pemeriksaan ini seharusnya didokumentasikan.
- 9.13 Label tercetak yang representatif seharusnya dilampirkan dalam catatan produksi *batch*.

Kegiatan Pengemasan dan Pelabelan

- 9.14 Seharusnya ada prosedur terdokumentasi yang dirancang untuk memastikan bahwa digunakan bahan pengemas dan label yang benar.
- 9.15 Kegiatan pelabelan seharusnya dirancang untuk mencegah campur baur. Seharusnya 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 seharusnya menunjukkan nama atau kode identifikasi, nomor *batch* 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 seharusnya juga dicakup pada label. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal kedaluwarsa,

tanggal kedaluwarsa seharusnya dicantumkan pada label dan sertifikat analisis. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal uji ulang, tanggal uji ulang seharusnya dicantumkan pada label dan/atau sertifikat analisis.

- 9.18 Fasilitas pengemasan dan pelabelan seharusnya segera diperiksa sebelum penggunaan untuk memastikan bahwa seluruh bahan yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan berikutnya telah dipindahkan. Pemeriksaan ini seharusnya didokumentasikan pada catatan produksi *batch*, buku log atau sistem dokumentasi lain.
- 9.19 Produk antara atau BAO yang dikemas dan dilabel seharusnya diperiksa untuk memastikan bahwa wadah dan kemasan pada *batch* memiliki label yang benar. Pemeriksaan ini seharusnya merupakan bagian dari kegiatan pengemasan. Hasil pemeriksaan ini seharusnya dicatat pada catatan produksi *batch* atau catatan pengawasan *batch*.
- 9.20 Wadah produk antara atau BAO yang diangkut di luar pengendalian pabrik seharusnya 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 seharusnya tersedia untuk penyimpanan seluruh bahan pada kondisi yang sesuai (misal bila perlu, temperatur dan kelembaban yang terkendali). Catatan mengenai kondisi ini seharusnya 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 seharusnya disediakan untuk penyimpanan sementara sampai diambil keputusan terhadap penggunaan selanjutnya.

Prosedur Distribusi

- 10.3 Produk antara dan BAO seharusnya 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 seharusnya diangkut sedemikian rupa sehingga tidak memberi dampak buruk terhadap mutu bahan tersebut.
- 10.5 Kondisi khusus transportasi atau penyimpanan untuk produk antara dan BAO seharusnya dinyatakan pada label.
- 10.6 Untuk transportasi produk antara dan BAO, pabrik pembuat seharusnya memastikan bahwa penerima kontrak pengangkutan (kontraktor) memahami dan mematuhi kondisi transportasi dan penyimpanan yang sesuai.

- 10.7 Seharusnya tersedia suatu sistem di mana distribusi tiap *batch* produk antara dan/atau BAO dapat segera ditetapkan untuk memungkinkan penarikan.

BAB 11

PENGAWASAN MUTU

Pengawasan Umum

- 11.1 Unit mutu yang independen seharusnya memiliki fasilitas laboratorium yang memadai untuk digunakan.
- 11.2 Seharusnya tersedia prosedur terdokumentasi yang menguraikan pengambilan sampel, pengujian, pelulusan atau penolakan bahan dan pencatatan serta penyimpanan data laboratorium. Catatan laboratorium seharusnya dipelihara sesuai dengan angka 6.20 – 6.21.
- 11.3 Seluruh spesifikasi, pola pengambilan sampel dan prosedur pengujian seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya dibuat oleh unit organisasi yang sesuai dan dikaji serta disetujui oleh unit mutu.
- 11.4 Spesifikasi yang sesuai seharusnya ditetapkan untuk BAO sesuai standar yang diterima dan konsisten dengan proses pembuatan. Spesifikasi seharusnya mencakup pengawasan impuritas (misal impuritas organik, impuritas anorganik dan pelarut residual). Jika BAO memiliki spesifikasi untuk kemurnian mikrob, batas bertindak yang sesuai untuk angka mikrob total dan organisme yang tidak diharapkan seharusnya ditetapkan dan dipenuhi. Bila BAO memiliki spesifikasi untuk endotoksin, batas bertindak yang sesuai seharusnya ditetapkan dan dipenuhi.
- 11.5 Pengawasan mutu seharusnya diikuti dan didokumentasikan pada saat pelaksanaan. Berbagai penyimpangan dari prosedur yang diuraikan di atas seharusnya didokumentasikan dan dijelaskan.
- 11.6 Tiap HULS yang diperoleh seharusnya diinvestigasi dan didokumentasikan berdasarkan suatu prosedur. Prosedur ini seharusnya 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 seharusnya dilakukan berdasarkan prosedur terdokumentasi.
- 11.7 Pereaksi dan larutan baku seharusnya disiapkan dan diberi label mengikuti prosedur tertulis. Tanggal "digunakan sebelum" seharusnya ditulis untuk pereaksi analisis dan larutan baku.

- 11.8 Baku pembanding primer seharusnya diperoleh sebagaimana mestinya untuk pembuatan BAO. Sumber dari tiap baku pembanding primer seharusnya didokumentasikan. Catatan penyimpanan dan penggunaan tiap baku pembanding primer yang sesuai dengan rekomendasi pemasok seharusnya 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*" seharusnya ditetapkan. Pengujian yang sesuai seharusnya dilakukan untuk menetapkan secara penuh identitas dan kemurnian dari baku pembanding primer. Dokumentasi yang sesuai dari pengujian ini seharusnya dipelihara.
- 11.10 Baku pembanding sekunder seharusnya disiapkan, diidentifikasi, diuji, diluluskan dan disimpan secara benar. Kesesuaian tiap *batch* dari baku pembanding sekunder seharusnya ditentukan sebelum penggunaan pertama dengan membandingkannya terhadap baku pembanding primer. Tiap *batch* dari baku pembanding sekunder seharusnya direkualifikasi secara berkala sesuai protokol tertulis.

Pengujian Produk Antara dan BAO

- 11.11 Untuk tiap *batch* produk antara atau BAO pengujian laboratorium yang sesuai seharusnya dilaksanakan untuk menentukan kesesuaiannya dengan spesifikasi.
- 11.12 Untuk tiap BAO seharusnya ditetapkan profil impuritas yang menggambarkan impuritas yang dapat dan tidak dapat diidentifikasi yang ada pada *batch* tipikal yang dihasilkan dari proses produksi yang dikendalikan secara spesifik. Profil impuritas seharusnya mencakup identitas atau beberapa ketentuan analisis kualitatif (misal waktu retensi), rentang tiap impuritas yang diamati dan klasifikasi tiap impuritas yang diidentifikasi (misal anorganik, organik, pelarut). Profil impuritas lazimnya tergantung pada proses produksi dan asal dari BAO. Profil impuritas lazimnya tidak diperlukan bagi BAO yang berasal dari herba atau jaringan hewani. Pertimbangan bioteknologi tercakup pada *ICH Q6B*.
- 11.13 Pada interval yang sesuai profil impuritas seharusnya 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 mikrob yang sesuai seharusnya dilaksanakan pada tiap *batch* produk antara atau BAO di mana mutu mikrob ditetapkan.

Validasi Metode Analisis – lihat Bab 12

Sertifikat analisis

- 11.15 Sertifikat analisis yang otentik seharusnya diterbitkan untuk tiap *batch* produk antara atau BAO atas permintaan.

- 11.16 Informasi mengenai nama produk antara atau BAO dan jika diperlukan, termasuk kelas, nomor *batch* dan tanggal pelulusan seharusnya dicantumkan pada sertifikat analisis. Untuk produk antara atau BAO yang bertanggal kedaluwarsa, tanggal tersebut seharusnya dicantumkan pada label dan sertifikat analisis. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal uji ulang, tanggal tersebut seharusnya dicantumkan pada label atau sertifikat analisis.
- 11.17 Sertifikat seharusnya 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 seharusnya diberi tanggal dan ditandatangani oleh personel dari unit mutu yang berwenang dan seharusnya mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon pembuat asal. Jika analisis dilakukan oleh pengemas ulang atau pemroses ulang, sertifikat analisis seharusnya 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 seharusnya mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon laboratorium yang melakukan analisis. Sertifikat seharusnya juga mencantumkan referensi nama dan alamat pembuat asal dan sertifikat *batch* asli, salinannya seharusnya dilampirkan.

Pemantauan Stabilitas BAO

- 11.20 Program pengujian stabilitas *on-going* yang terdokumentasi seharusnya dirancang untuk memantau karakteristik stabilitas BAO dan hasilnya seharusnya digunakan untuk mengonfirmasi kondisi penyimpanan, tanggal uji ulang atau kedaluwarsa yang sesuai.
- 11.21 Prosedur pengujian yang digunakan dalam uji stabilitas seharusnya divalidasi dan mengindikasikan stabilitas.
- 11.22 Sampel untuk uji stabilitas seharusnya 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 3 (tiga) *batch* komersial pertama seharusnya digunakan pada program pemantauan stabilitas untuk mengonfirmasi tanggal uji ulang atau kedaluwarsa. Namun jika data dari uji sebelumnya menunjukkan bahwa BAO diharapkan tetap stabil selama minimal dua tahun, dapat digunakan kurang dari 3 (tiga) *batch*.
- 11.24 Sesudah itu setidaknya 1 (satu) *batch* per tahun dari BAO yang dibuat (kecuali tidak ada yang diproduksi pada tahun tersebut) seharusnya ditambahkan pada program pemantauan stabilitas dan diuji paling sedikit setahun sekali untuk mengonfirmasi stabilitas.

- 11.25 Terhadap BAO yang masa simpannya pendek seharusnya lebih sering dilakukan pengujian. Sebagai contoh, terhadap BAO bioteknologi/biologi dan BAO lain yang masa simpannya satu tahun atau kurang, sampel stabilitas seharusnya diperoleh dan diuji tiap bulan untuk 3 (tiga) bulan pertama dan pada interval 3 (tiga) bulan setelahnya. Jika data yang ada mengonfirmasi bahwa stabilitas BAO tidak bermasalah, dapat dipertimbangkan pengurangan interval uji spesifik (misal pengujian 9 (sembilan) bulan).
- 11.26 Jika sesuai, kondisi penyimpanan stabilitas seharusnya konsisten dengan *ICH Guidelines on Stability*.

Penanggalan Kedaluwarsa dan Uji Ulang

- 11.27 Jika produk antara dimaksudkan untuk ditransfer di luar pengendalian manajemen bahan pabrik pembuat serta tanggal kedaluwarsa dan uji ulang telah disetujui, seharusnya tersedia informasi stabilitas pendukung (misal data yang dipublikasikan, hasil uji).
- 11.28 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang BAO seharusnya berdasarkan pada evaluasi data yang berasal dari studi stabilitas. Umumnya digunakan tanggal uji ulang, bukan tanggal kedaluwarsa.
- 11.29 Tanggal kedaluwarsa atau uji ulang BAO awal dapat ditetapkan berdasarkan *batch* skala pilot jika:
- batch* skala pilot menerapkan metode pembuatan dan prosedur yang menyimulasikan proses akhir yang akan digunakan pada skala pembuatan komersial; dan
 - mutu BAO representasikan bahan yang dipakai pada skala komersial.
- 11.30 Untuk tujuan uji ulang, seharusnya digunakan sampel yang representatif.

Sampel Pertinggal

- 11.31 Tujuan pengemasan dan penyimpanan sampel pertinggal adalah untuk evaluasi mutu *batch* BAO yang mungkin diperlukan di masa mendatang dan bukan untuk tujuan uji stabilitas.
- 11.32 Sampel pertinggal yang diidentifikasi secara tepat dari masing-masing *batch* BAO seharusnya disimpan selama satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa *batch* yang ditentukan oleh pembuat atau selama tiga tahun setelah distribusi *batch*, tergantung mana yang lebih lama. Untuk BAO dengan tanggal uji ulang, sampel pertinggal yang sama seharusnya disimpan selama tiga tahun setelah *batch* didistribusikan seluruhnya oleh pembuat.
- 11.33 Sampel pertinggal seharusnya 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 seharusnya disimpan untuk melakukan minimal dua analisis lengkap sesuai kompendial atau dua analisis lengkap spesifikasi jika tidak ada monografi farmakope.

BAB 12

VALIDASI

Kebijakan Validasi

- 12.1 Keseluruhan kebijakan perusahaan, arah dan pendekatan validasi, termasuk validasi proses produksi, prosedur pembersihan, metode analisis, prosedur pengujian pengawasan selama-proses, sistem komputerisasi dan personel yang bertanggung jawab terhadap desain, pengkajian ulang, pengesahan dan dokumentasi tiap tahap validasi, seharusnya didokumentasikan.
- 12.2 Parameter/atribut kritis lazimnya diidentifikasi selama tahap pengembangan atau dari data historis; dan rentang yang diperlukan untuk operasi yang reproduibel seharusnya 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 seharusnya diperluas terhadap kegiatan yang diketahui bersifat kritis terhadap mutu dan kemurnian BAO.

Dokumentasi Validasi

- 12.4 Seharusnya dibuat protokol validasi tertulis yang merinci bagaimana suatu validasi proses tertentu akan dilaksanakan. Protokol seharusnya dikaji dan disetujui oleh unit mutu dan unit lain yang ditunjuk.
- 12.5 Protokol validasi seharusnya merinci langkah proses kritis dan kriteria keberterimaan serta tipe validasi yang akan dilaksanakan (misal prospektif, konkuren) dan jumlah proses produksi.
- 12.6 Laporan validasi yang mengacu pada protokol validasi seharusnya 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 seharusnya didokumentasikan dengan justifikasi yang tepat.

Kualifikasi

- 12.8 Sebelum memulai kegiatan validasi proses, kualifikasi yang tepat terhadap peralatan kritis dan sistem penunjang seharusnya 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 3 (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 seharusnya dilaksanakan untuk semua proses pembuatan BAO seperti yang dijelaskan pada angka 12.3. Validasi prospektif yang dilaksanakan pada proses pembuatan BAO seharusnya 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 *batch* BAO yang telah diproduksi terbatas, *batch* BAO yang jarang diproduksi atau *batch* BAO yang diproduksi dengan proses tervalidasi yang telah dimodifikasi. Sebelum penyelesaian validasi konkuren, *batch* dapat diluluskan dan digunakan dalam produk akhir Obat untuk distribusi komersial berdasarkan pada pemantauan dan pengujian yang seksama dari *batch* BAO.

Program Validasi Proses

- 12.13 Jumlah proses produksi yang digunakan untuk validasi seharusnya bergantung pada pertimbangan kerumitan proses atau besar perubahan proses. Untuk validasi prospektif dan konkuren 3 (tiga) *batch* produksi berturut-turut yang sukses seharusnya 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).

- 12.14 Parameter proses kritis seharusnya 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.
- 12.15 Validasi proses seharusnya mengonfirmasi bahwa profil impuritas tiap BAO berada dalam rentang yang ditetapkan. Profil impuritas seharusnya sebanding dengan atau lebih baik daripada data historis dan, di mana berlaku, profil yang ditetapkan selama pengembangan proses atau terhadap *batch* yang digunakan untuk studi klinis dan toksikologis yang esensial.

Pengkajian Berkala Sistem Validasi

- 12.16 Sistem dan proses seharusnya 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 ipengkajian mutu mengonfirmasi bahwa sistem atau proses secara konsisten memproduksi bahan sesuai spesifikasi.

Validasi Pembersihan

- 12.17 Prosedur pembersihan seharusnya divalidasi. Secara umum validasi pembersihan seharusnya 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.
- 12.18 Validasi prosedur pembersihan seharusnya 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 seharusnya berdasarkan pada kelarutan dan tingkat kesulitan pembersihan serta kalkulasi batas residu berdasarkan potensi, toksisitas dan stabilitas.
- 12.19 Protokol validasi pembersihan seharusnya menjelaskan peralatan yang akan dibersihkan, prosedur, bahan, tingkat kebersihan yang dapat diterima, parameter yang dipantau dan dikendalikan, serta metode analisis. Protokol seharusnya juga menunjukkan tipe sampel yang akan diperoleh dan bagaimana sampel tersebut dikumpulkan dan diberi label.
- 12.20 Pengambilan sampel seharusnya 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 seharusnya mampu secara kuantitatif mengukur tingkat residu yang tertinggal pada permukaan peralatan setelah pembersihan. Pengambilan sampel dengan cara usap tidak dapat dipraktekkan jika permukaan yang kontak dengan produk tidak mudah dijangkau karena desain peralatan dan/atau keterbatasan proses (misal permukaan bagian dalam selang, pipa transfer, tangki pereaksi dengan lubang akses (*port*) kecil atau penanganan bahan toksik dan peralatan kecil yang rumit seperti *micronizer* dan *microfluidizer*).

- 12.21 Seharusnya digunakan metode analisis tervalidasi yang memiliki sensitivitas untuk mendeteksi residu atau kontaminan. Batas deteksi masing-masing metode analisis seharusnya cukup sensitif untuk mendeteksi tingkat residu atau kontaminan yang dapat diterima yang telah ditetapkan. Metode tingkat perolehan kembali yang dapat dicapai seharusnya ditetapkan. Batas residu seharusnya 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.
- 12.22 Studi pembersihan/sanitasi peralatan seharusnya 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).
- 12.23 Prosedur pembersihan seharusnya dipantau pada interval yang ditetapkan setelah validasi - untuk memastikan prosedur ini efektif saat digunakan selama produksi rutin. Jika memungkinkan kebersihan peralatan dapat dipantau dengan pengujian analisis dan pemeriksaan visual. Inspeksi visual dapat mendeteksi kontaminasi yang besar dan terkumpul di area kecil yang tidak dapat dideteksi dengan pengambilan sampel dan/atau analisis.

Validasi Metode Analisis

- 12.24 Metode analisis seharusnya 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 seharusnya diverifikasi pada kondisi aktual penggunaan dan didokumentasikan.
- 12.25 Metode seharusnya divalidasi dengan mempertimbangkan karakteristik yang tercakup dalam *ICH Guidelines* tentang validasi metode analisis. Tingkat validasi analitis yang dilaksanakan seharusnya menggambarkan tujuan analisis dan tahapan proses produksi BAO.
- 12.26 Kualifikasi peralatan analitis yang tepat seharusnya dipertimbangkan sebelum memulai validasi metode analisis.
- 12.27 Catatan lengkap seharusnya dibuat untuk tiap modifikasi metode analisis yang tervalidasi. Catatan seperti itu seharusnya 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 seharusnya ditetapkan untuk mengevaluasi semua perubahan yang mungkin memengaruhi produksi dan pengendalian produk antara atau BAO.

- 13.2 Seharusnya tersedia prosedur tertulis untuk identifikasi, dokumentasi, pengkajian yang tepat dan persetujuan perubahan bahan baku, spesifikasi, metode analisis, fasilitas, sistem pendukung, peralatan (termasuk perangkat keras komputer), tahap proses, label dan bahan pengemas, serta perangkat lunak komputer.
- 13.3 Tiap pengajuan perubahan yang relevan dengan CPBBAOB seharusnya 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 seharusnya dievaluasi. Suatu prosedur klasifikasi dapat membantu dalam penentuan tingkat pengujian, validasi dan dokumentasi yang diperlukan untuk menjustifikasi perubahan terhadap proses tervalidasi. Perubahan dapat diklasifikasikan (misal sebagai minor atau mayor) tergantung sifat dan besar perubahan serta dampak dari perubahan tersebut terhadap proses. Pertimbangan ilmiah seharusnya menetapkan pengujian dan studi validasi tambahan yang tepat untuk menjustifikasi suatu perubahan dalam proses yang tervalidasi.
- 13.5 Saat menerapkan perubahan yang disetujui, seharusnya diambil tindakan untuk memastikan bahwa semua dokumen yang terpengaruh oleh perubahan tersebut direvisi.
- 13.6 Setelah perubahan diimplementasikan seharusnya dilakukan evaluasi terhadap beberapa *batch* pertama yang diproduksi atau diuji dengan menggunakan perubahan tersebut.
- 13.7 Potensi perubahan kritis yang memengaruhi pengujian ulang atau tanggal kedaluwarsa yang ditetapkan seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya 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 *batch*, pengolahan ulang tersebut seharusnya 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 seharusnya 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 *batch* yang tidak sesuai standar atau spesifikasi yang ditetapkan, seharusnya dilakukan investigasi terhadap alasan ketidaksesuaian.
- 14.6 Terhadap *batch* yang dikerjakan ulang seharusnya 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 *batch* yang harus dikerjakan ulang, maka satu laporan dapat dibuat dan *batch* tersebut diluluskan untuk distribusi segera setelah dinyatakan lulus pengujian.
- 14.7 Seharusnya prosedur dapat membandingkan profil impuritas dari masing-masing *batch* yang dikerjakan ulang dengan *batch* yang dibuat dengan proses yang telah ditetapkan. Jika metode analisis rutin tidak memadai untuk mengarakterisasi *batch* yang dikerjakan ulang, seharusnya 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 seharusnya didokumentasikan secara memadai.

Pengembalian

- 14.12 Produk antara atau BAO yang dikembalikan seharusnya 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 seharusnya diproses ulang, dikerjakan ulang atau dimusnahkan dengan tepat.
- 14.14 Catatan untuk produk antara atau BAO yang dikembalikan seharusnya disimpan. Untuk tiap pengembalian, dokumentasi seharusnya mencakup:
- a. nama dan alamat penerima;
 - b. nama produk antara atau BAO, nomor *batch* dan jumlah yang dikembalikan;
 - c. alasan pengembalian; dan
 - d. penggunaan atau pemusnahan produk antara atau BAO yang dikembalikan.

BAB 15

KELUHAN DAN PENARIKAN

- 15.1 Semua keluhan yang berkaitan dengan mutu, apakah yang diterima secara lisan atau tertulis seharusnya dicatat dan diinvestigasi menurut suatu prosedur tertulis.
- 15.2 Catatan keluhan seharusnya 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 nomor *batch* BAO);
 - d. tanggal keluhan diterima;
 - e. tindakan awal yang diambil (termasuk tanggal dan identitas personel pengambil tindakan);
 - f. tindak lanjut yang telah diambil;

- g. respon yang diberikan kepada pengaju asal keluhan (termasuk tanggal respon dikirimkan); dan
 - h. keputusan akhir terhadap *batch*/lot produk antara atau BAO.
- 15.3 Catatan keluhan seharusnya disimpan untuk mengevaluasi tren, frekuensi produk terkait dan tingkat keseriusan dengan pertimbangan untuk mengambil tindakan tambahan dan jika perlu, tindakan perbaikan secepatnya.
- 15.4 Seharusnya tersedia prosedur tertulis yang mendefinisikan keadaan apa saja yang dipertimbangkan untuk melakukan penarikan produk antara atau BAO.
- 15.5 Prosedur penarikan seharusnya menetapkan siapa yang dilibatkan dalam mengevaluasi informasi, bagaimana penarikan dimulai, siapa yang diinformasikan tentang penarikan dan bagaimana bahan yang ditarik diperlakukan.
- 15.6 Pada situasi yang serius atau berpotensi mengancam kehidupan, Badan Pengawas Obat dan Makanan dan/atau otoritas internasional seharusnya diinformasikan dan dimintakan sarannya.

BAB 16

PABRIK (TERMASUK LABORATORIUM) PENERIMA KONTRAK

- 16.1 Semua Penerima Kontrak seharusnya memenuhi CPBBAOB seperti tercantum dalam aneks ini. Pertimbangan khusus seharusnya diberikan untuk pencegahan kontaminasi silang dan untuk memastikan ketertelusuran.
- 16.2 Penerima Kontrak seharusnya dievaluasi oleh Pemberi Kontrak untuk memastikan kepatuhan terhadap CPBBAOB mengenai kegiatan spesifik yang terjadi di pabrik penerima kontrak.
- 16.3 Seharusnya tersedia kontrak tertulis dan disetujui atau persetujuan formal antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak yang menjelaskan tanggung jawab CPBBAOB secara rinci, termasuk tindakan terkait mutu oleh masing- masing pihak.
- 16.4 Kontrak seharusnya mencakup pemberian izin bagi Pemberi Kontrak untuk mengaudit fasilitas Penerima Kontrak mengenai kepatuhan terhadap CPBBAOB.
- 16.5 Jika subkontrak diizinkan, Penerima Kontrak tidak boleh memberikan kepada pihak ketiga pekerjaan mana pun yang dipercayakan kepadanya sesuai kontrak, tanpa sebelumnya ada evaluasi dan persetujuan dari Pemberi Kontrak mengenai kesepakatan tersebut.
- 16.6 Catatan pembuatan dan laboratorium seharusnya 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 seharusnya mematuhi CPBBAOB seperti dijelaskan dalam Aneks ini.

Ketertelusuran BAO dan Produk Antara yang Didistribusikan

- 17.3 Para agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang seharusnya memastikan ketertelusuran yang lengkap dari BAO dan produk antara yang didistribusikan. Dokumen yang disimpan dan tersedia seharusnya 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 *batch* BAO atau produk antara;
 - h. catatan transportasi dan distribusi;
 - i. semua sertifikat analisis yang otentik, termasuk yang diterbitkan pabrik orisinal;
 - j. tanggal uji ulang atau tanggal kedaluwarsa.

Manajemen Mutu

- 17.4 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemasan ulang atau perusahaan pelabelan ulang seharusnya menetapkan, mendokumentasikan dan mengimplementasikan sistem manajemen mutu yang efektif, seperti dijelaskan pada Bab 2 Manajemen Mutu.

Pengemasan Ulang, Pelabelan Ulang dan Penyimpanan BAO dan Produk Antara

- 17.5 Pengemasan ulang, pelabelan ulang dan penyimpanan BAO dan produk antara seharusnya dilaksanakan di bawah pengendalian CPBBAOB yang tepat, sebagaimana tercantum pada standar ini, untuk mencegah campur baur dan kehilangan identitas atau kemurnian BAO atau produk antara.
- 17.6 Pengemasan ulang seharusnya dilakukan dalam kondisi lingkungan yang tepat untuk mencegah kontaminasi dan kontaminasi silang.

Stabilitas

- 17.7 Studi stabilitas untuk menjustifikasi tanggal kedaluwarsa atau uji ulang yang ditetapkan seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya memberikan nama pabrik BAO atau produk antara orisinal dan nomor *batch* yang dipasok.
- 17.10 Jika diminta, agen seharusnya juga memberikan identitas pabrik BAO atau produk antara orisinal kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan. Pabrik orisinal dapat merespons Badan Pengawas Obat dan Makanan 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 angka 11.15 – 11.19 seharusnya dipenuhi.

Penanganan Keluhan dan Penarikan Kembali

- 17.12 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang seharusnya memelihara catatan keluhan dan penarikan, seperti yang tercantum pada Bab 15 Keluhan dan Penarikan untuk semua keluhan dan penarikan yang ditujukan kepada mereka.
- 17.13 Jika situasi mengharuskan, seharusnya dilakukan pengkajian keluhan oleh para agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang dengan pabrik orisinal BAO atau produk antara untuk menentukan apakah tindak lanjut perlu dilakukan, terhadap pelanggan lain yang mungkin telah menerima BAO atau produk

antara yang sama, atau dengan Badan Pengawas Obat dan Makanan atau dengan keduanya. Investigasi terhadap penyebab keluhan atau penarikan seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya ditangani seperti yang dijelaskan dalam angka 14.14. Semua agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang seharusnya menyimpan dokumentasi dari BAO dan produk antara yang dikembalikan.

BAB 18

STANDAR SPESIFIK UNTUK BAO YANG DIBUAT DENGAN CARA KULTUR SEL/FERMENTASI

Umum

- 18.1 Bab 18 dimaksudkan untuk menjelaskan pengawasan khusus untuk BAO atau produk antara yang dibuat dengan kultur sel atau fermentasi dengan menggunakan organisme alami atau rekombinan dan yang belum cukup diuraikan di bab sebelumnya. Ini tidak dimaksudkan sebagai bab yang berdiri sendiri. Secara umum, prinsip CPBBAOB di bab lain tetap berlaku. Perlu dicatat bahwa prinsip fermentasi untuk proses “klasik” untuk memproduksi molekul kecil dan untuk proses yang menggunakan organisme rekombinan dan non- rekombinan untuk memproduksi protein dan/atau polipeptida adalah sama, walaupun tingkat pengendalian akan berbeda. Jika perlu, bab ini akan menjelaskan perbedaan tersebut. Secara umum, tingkat pengendalian untuk proses bioteknologi yang digunakan untuk memproduksi protein dan polipeptida lebih besar daripada untuk proses fermentasi klasik.
- 18.2 Istilah “proses bioteknologi” (biotek) mengacu kepada penggunaan sel atau organisme yang telah dibiakkan atau dimodifikasi dengan DNA rekombinan, hibridoma atau teknologi lain untuk memproduksi BAO. BAO yang diproduksi dengan proses bioteknologi biasanya terdiri dari zat dengan berat molekul tinggi, seperti protein dan polipeptida, untuk mana standar 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 seharusnya ditetapkan pada semua tahap pembuatan untuk menjamin mutu produk antara dan/atau BAO. Sementara standar ini mulai pada langkah kultur sel/fermentasi, langkah sebelumnya (misal pembuatan bank sel) seharusnya dilaksanakan di bawah pengendalian proses yang tepat. Standar ini meliputi kultur sel/fermentasi sejak sebuah vial dari bank sel yang diambil kembali untuk penggunaan dalam pembuatan.
- 18.6 Seharusnya digunakan pengendalian peralatan dan lingkungan yang tepat untuk meminimalkan risiko kontaminasi. Kriteria keberterimaan mutu lingkungan dan frekuensi pemantauan seharusnya tergantung pada tahap dalam produksi dan kondisi produksi (terbuka, tertutup atau sistem yang terkungkung/*contained*).
- 18.7 Secara umum, pengendalian proses seharusnya 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, seharusnya dibuktikan penghilangan komponen media, protein sel inang, impuritas lain terkait proses, impuritas terkait produk dan kontaminan.

Pemeliharaan Bank Sel dan Penyimpanan Catatannya

- 18.9 Akses ke bank sel seharusnya dibatasi untuk personel yang berwenang.

- 18.10 Bank sel seharusnya dijaga dalam kondisi penyimpanan yang dirancang untuk mempertahankan viabilitas dan mencegah kontaminasi.
- 18.11 Catatan penggunaan vial dari bank sel dan kondisi penyimpanan seharusnya dijaga.
- 18.12 Jika diperlukan, bank sel seharusnya dipantau secara periodik untuk menentukan kesesuaian penggunaan.
- 18.13 Untuk pembahasan mengenai perbankan sel yang lebih lengkap lihat *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, seharusnya 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, seharusnya tersedia prosedur dan dilakukan pengendalian untuk meminimalkan risiko kontaminasi.
- 18.15 Jika mutu BAO dapat dipengaruhi oleh kontaminasi mikrob, manipulasi dengan menggunakan bejana terbuka seharusnya dilaksanakan dalam kabinet *biosafety* atau lingkungan terkendali yang setara.
- 18.16 Personel seharusnya mengenakan pakaian yang sesuai dan melaksanakan pengamanan khusus dalam menangani kultur.
- 18.17 Parameter operasional kritis (misal suhu, pH, kecepatan agitasi, penambahan gas, tekanan) seharusnya dipantau untuk menjamin konsistensinya dengan proses yang telah ditetapkan. Pertumbuhan sel, viabilitas (untuk sebagian besar proses kultur sel) dan, jika diperlukan, produktivitas seharusnya 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 seharusnya dibersihkan dan disterilisasi setelah digunakan. Selayaknya peralatan fermentasi seharusnya dibersihkan dan disanitasi atau disterilisasi.
- 18.19 Media kultur seharusnya disterilisasi sebelum digunakan, bila diperlukan untuk melindungi mutu BAO.
- 18.20 Seharusnya tersedia prosedur yang sesuai untuk mendeteksi kontaminasi dan menentukan tindakan tepat yang akan diambil. Tindakan ini seharusnya mencakup prosedur untuk menentukan dampak kontaminasi terhadap produk dan untuk menghilangkan kontaminasi pada peralatan dan mengembalikan peralatan tersebut ke kondisi untuk digunakan pada *batch* berikut. Organisme asing yang diamati selama proses fermentasi seharusnya diidentifikasi selayaknya dan, jika perlu, efeknya terhadap mutu produk seharusnya dievaluasi. Hasil evaluasi tersebut seharusnya dipertimbangkan dalam pemberian disposisi bahan yang diproduksi.

- 18.21 Catatan kejadian kontaminasi seharusnya dipelihara.
- 18.22 Peralatan yang dipakai bersama (*multi-product*) mungkin membutuhkan pengujian tambahan yang sesuai setelah pembersihan antar-produk yang diproduksi secara berurutan untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang.

Pemanenan, Isolasi dan Pemurnian

- 18.23 Tahap pemanenan, baik untuk memindahkan sel atau komponen selular atau untuk mengumpulkan komponen sel setelah dirupsi seharusnya 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) seharusnya sesuai untuk memastikan produk antara atau BAO diperoleh kembali dengan mutu yang konsisten.
- 18.25 Semua peralatan seharusnya dibersihkan secara tepat dan selayaknya, disanitasi setelah digunakan. Produksi sejumlah *batch* 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 seharusnya 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 *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 seharusnya dilakukan dengan parameter yang telah divalidasi.
- 18.30 Tindakan pengamanan yang sesuai seharusnya diambil untuk mencegah potensi kontaminasi viral dari langkah penghilangan/inaktivasi pra-viral ke pasca-viral. Oleh karena itu, proses terbuka seharusnya 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 seharusnya dibersihkan secara tepat dan disanitasi sebelum digunakan kembali. Pengamanan yang tepat seharusnya diberikan untuk mencegah risiko virus terbawa dari langkah sebelumnya (misal: melalui peralatan atau lingkungan).

BAB 19

BAHAN AKTIF OBAT YANG DIGUNAKAN DALAM UJI KLINIK

Umum

- 19.1 Tidak semua pengendalian yang ada pada bab sebelumnya dari standar ini sesuai untuk pembuatan BAO baru untuk penggunaan investigasional selama masa pengembangannya. Bab 19 ini mencakup standar unik yang spesifik untuk keadaan ini.
- 19.2 Pengendalian dalam pembuatan BAO yang digunakan untuk uji klinik seharusnya konsisten dengan tahap pengembangan produk Obat yang menggunakan BAO tersebut. Prosedur proses dan pengujian seharusnya 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 seharusnya memastikan bahwa BAO tersebut dibuat di fasilitas yang tepat dengan menggunakan prosedur produksi dan pengawasan yang sesuai untuk memastikan mutu BAO.

Mutu

- 19.3 Konsep CPBBAOB yang tepat seharusnya diterapkan pada produksi BAO untuk digunakan dalam uji klinik dengan mekanisme yang sesuai untuk pelulusan tiap *batch*.
- 19.4 Unit mutu yang independen dari produksi seharusnya dibentuk untuk melakukan pelulusan atau penolakan masing-masing *batch* BAO untuk uji klinik.
- 19.5 Beberapa fungsi pengujian yang biasanya dilakukan oleh unit mutu dapat dilakukan oleh unit organisasi lain.
- 19.6 Tindakan mutu seharusnya mencakup sistem pengujian bahan baku, bahan pengemas, produk antara dan BAO.
- 19.7 Masalah proses dan mutu seharusnya dievaluasi.
- 19.8 Pelabelan BAO untuk uji klinis seharusnya diawasi dengan tepat dan pelabelan ini seharusnya 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 *batch* BAO untuk uji klinik, seharusnya tersedia prosedur untuk memastikan bahwa peralatan dikalibrasi, bersih dan sesuai dengan tujuan penggunaannya.
- 19.10 Prosedur untuk penggunaan fasilitas seharusnya memastikan bahwa bahan ditangani dengan cara yang dapat meminimalkan risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.

Pengawasan Bahan Baku

- 19.11 Bahan baku yang digunakan dalam produksi BAO untuk uji klinik seharusnya dievaluasi melalui pengujian atau diterima berdasarkan hasil analisis pemasok dan dikenakan pengujian identitas. Bila suatu bahan dianggap berbahaya, hasil analisis pemasok dianggap cukup.
- 19.12 Dalam beberapa hal kesesuaian bahan baku sebelum digunakan dapat diterima berdasarkan pemenuhan hasil reaksi skala kecil (yaitu uji penggunaan), daripada hanya pengujian analisis.

Produksi

- 19.13 Produksi BAO untuk penggunaan uji klinik seharusnya didokumentasikan pada buku catatan laboratorium, catatan *batch* atau dengan cara lain yang sesuai. Dokumen ini seharusnya meliputi informasi tentang penggunaan bahan produksi, peralatan, proses dan observasi ilmiah.
- 19.14 Hasil yang diharapkan dapat lebih bervariasi dan tidak selalu tepat seperti hasil yang diharapkan pada proses komersial. Investigasi terhadap variasi hasil tidak diperlukan.

Validasi

- 19.15 Validasi proses produksi BAO untuk uji klinik lazimnya tidak tepat, di mana suatu *batch* tunggal BAO diproduksi atau di mana perubahan proses selama pengembangan BAO menyebabkan replikasi *batch* 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 seharusnya dilakukan sesuai dengan Bab 12 Validasi bila *batch* diproduksi untuk penggunaan komersial, bahkan bila *batch* 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 seharusnya dicatat secara memadai.

Pengawasan Laboratorium

- 19.18 Karena metode analisis yang dilakukan untuk mengevaluasi suatu *batch* dari BAO untuk uji klinik mungkin belum divalidasi, seharusnya metode tersebut memadai secara ilmiah.
- 19.19 Seharusnya ada suatu sistem untuk penyimpanan sampel pertinggal dari semua *batch*. Sistem ini seharusnya memastikan bahwa ada suatu jumlah yang cukup dari tiap sampel pertinggal disimpan untuk suatu jangka waktu yang sesuai setelah pelulusan, terminasi atau penghentian dari suatu pengajuan izin penggunaan dalam uji klinik.

19.20 Penanggalan kedaluwarsa dan uji ulang yang didefinisikan pada angka 11.27 - 11.30 berlaku untuk BAO yang sudah ada juga digunakan pada uji klinik. Untuk BAO yang baru angka 11.27 - 11.30 lazimnya tidak berlaku pada tahap awal uji klinik.

Dokumentasi

19.21 Seharusnya ada suatu sistem untuk memastikan bahwa informasi yang diperoleh selama pengembangan dan pembuatan BAO untuk uji klinik didokumentasikan dan tersedia.

19.22 Pengembangan dan implementasi metode analisis yang digunakan untuk mendukung pelulusan suatu *batch* BAO untuk uji klinik seharusnya didokumentasikan dengan tepat.

19.23 Seharusnya digunakan suatu sistem untuk menyimpan catatan dan dokumen produksi serta pengawasan. Sistem ini seharusnya memastikan bahwa catatan dan dokumen disimpan untuk jangka waktu yang sesuai setelah pelulusan, terminasi atau penghentian dari suatu pengajuan izin penggunaan dalam uji klinik.

GLOSARIUM

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

Bahan

Istilah umum yang digunakan untuk menunjukkan bahan baku (bahan awal, reagensia, pelarut), bahan pembantu proses, produk antara, BAO dan bahan pengemas dan label.

Bahan Aktif Obat (BAO)

Tiap bahan atau campuran bahan yang akan digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan Obat menjadi zat aktif Obat tersebut. Bahan yang ditujukan untuk menciptakan khasiat farmakologi atau efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit atau untuk memengaruhi struktur dan fungsi tubuh.

Bahan Awal untuk Bahan Aktif Obat

Bahan baku, produk antara atau BAO yang digunakan untuk memproduksi BAO dan fragmen struktural bermakna dalam struktur BAO. Suatu bahan awal untuk BAO dapat berupa barang niaga yang dibeli dari satu atau lebih pemasok di bawah kontrak atau persetujuan komersial atau diproduksi sendiri. Bahan awal untuk BAO lazimnya mempunyai sifat dan struktur kimiawi tertentu.

Bahan Baku

Suatu istilah umum yang digunakan untuk menyebut bahan awal, reagensia dan pelarut yang dimaksudkan untuk digunakan dalam produksi produk antara atau BAO.

Baku Pembanding Primer

Suatu zat kimia yang telah dibuktikan otentisitasnya dan mempunyai kemurnian tinggi melalui serangkaian analisis ekstensif. Baku Pembanding ini dapat:

- a. diperoleh dari sumber resmi yang telah dikenal;
- b. dibuat melalui sintesis independen;
- c. diperoleh dari bahan dengan kemurnian tinggi yang digunakan dalam produksi; atau
- d. dibuat dengan meningkatkan kemurnian bahan yang telah ada.

Baku Pembanding Sekunder

Suatu zat kimia dengan kualitas dan kemurnian yang telah ditetapkan dan dibuktikan dengan cara membandingkan terhadap Baku Pembanding Primer dan digunakan sebagai baku pembanding untuk analisis rutin di laboratorium.

Bahan Pembantu Proses

Bahan, tidak termasuk pelarut, yang digunakan sebagai pembantu dalam pembuatan produk antara atau BAO tetapi tidak berpartisipasi pada suatu reaksi kimia atau biologi (misal: bahan pembantu filter, karbon aktif dan sebagainya).

Bahan Pengemas

Semua bahan yang digunakan untuk melindungi suatu produk antara atau BAO selama penyimpanan dan pengangkutan.

Batch (atau Lot)

Suatu jumlah spesifik bahan yang diproduksi dalam suatu proses atau rangkaian proses, sehingga diharapkan menjadi homogen dalam batas yang ditetapkan. Pada produksi yang berkelanjutan, suatu *batch* dapat sesuai dengan fraksi dari produksi yang ditetapkan. Ukuran *batch* dapat ditetapkan baik dengan jumlah yang tetap maupun dengan jumlah yang diproduksi dalam interval waktu tertentu.

Bioburden

Batas dan jenis mikroorganisme (misal: tidak boleh atau boleh) yang ada pada bahan baku, bahan awal untuk BAO, produk antara atau BAO. *Bioburden* tidak boleh dianggap sebagai cemaran kecuali batas tersebut terlampaui atau apabila organisme yang ditentukan tidak boleh ada, terdeteksi.

Deviasi

Penyimpangan terhadap suatu instruksi yang telah disetujui atau standar yang telah ditetapkan.

Hasil Teoritis

Jumlah yang akan dihasilkan pada semua tahap produksi yang sesuai, berdasarkan jumlah bahan yang harus digunakan, tanpa ada kehilangan atau kesalahan pada pembuatan aktual.

Hasil yang Diharapkan

Jumlah bahan atau persentase hasil teoritis yang diharapkan pada semua tahap produksi yang sesuai berdasarkan pada data laboratorium sebelumnya, skala pilot atau pembuatan.

Impuritas

Semua komponen yang tidak diinginkan yang terdapat pada produk antara atau BAO.

Kalibrasi

Pembuktian bahwa instrumen atau peralatan tertentu memberikan hasil dalam batas yang ditentukan dengan membandingkan hasil yang diperoleh terhadap acuan atau standar yang dapat ditelusuri pada suatu rentang pengukuran yang tepat.

Karantina

Status bahan yang diisolasi secara fisik atau cara lain yang efektif sambil menunggu keputusan berikutnya yaitu pelulusan atau penolakan.

Kontaminasi

Masuknya impuritas kimiawi atau mikrobiologi yang tidak diinginkan atau benda asing ke dalam atau kepada bahan awal, produk antara atau BAO selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

Kontaminasi silang

Kontaminasi bahan atau produk terhadap bahan atau produk lain.

Kriteria Keberterimaan

Batas numerik, rentang atau pengukuran lain yang sesuai untuk penerimaan hasil pengujian.

Kritikal

Menggambarkan suatu tahap proses, kondisi proses, persyaratan pengujian atau parameter lain yang relevan atau aspek yang harus diawasi dalam batas kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya untuk memastikan bahwa BAO memenuhi spesifikasi.

Kualifikasi

Tindakan pembuktian dan pendokumentasian dengan cara yang sesuai bahwa peralatan atau sistem penunjang dipasang dengan semestinya, bekerja dengan benar dan benar memberikan hasil yang diharapkan. Kualifikasi merupakan bagian dari validasi, tetapi tahap kualifikasi itu sendiri tidak mewakili validasi proses.

Label

Label adalah bahan cetak yang menunjukkan nama atau kode identifikasi produk, nomor *batch* produk dan kondisi penyimpanan, apabila informasi tersebut kritis untuk menjamin mutu produk antara atau BAO.

Lot

Lihat *Batch*.

Mother Liquor

Cairan residu yang tersisa setelah proses kristalisasi atau isolasi. Suatu *mother liquor* dapat mengandung bahan tidak bereaksi, produk antara, sejumlah BAO dan/atau impuritas. *Mother liquor* dapat digunakan untuk proses selanjutnya.

Nomor *Batch* (atau Nomor Lot)

Kombinasi unik dari nomor, huruf dan/atau simbol yang mengidentifikasi suatu *batch* (atau lot) dan dari mana riwayat produksi dan distribusi dapat ditentukan.

Nomor Lot

Lihat Nomor *Batch*

Pabrik Pembuat Penerima Kontrak

Pabrik pembuat yang melakukan beberapa aspek pembuatan untuk kepentingan pabrik pembuat pemberi kontrak.

Pelarut

Suatu cairan anorganik atau organik yang digunakan sebagai pembawa untuk penyiapan larutan atau suspensi dalam pembuatan suatu produk antara atau BAO.

Pemastian Mutu

Seluruh pengaturan terorganisasi yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa semua BAO memenuhi persyaratan mutu yang diperlukan untuk tujuan penggunaannya dan sistem mutu tersebut dipelihara.

Pembuatan

Seluruh rangkaian kegiatan dari penerimaan bahan, produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi BAO dan pengawasan terkait.

Pengawasan Mutu

Pemeriksaan atau pengujian bahwa spesifikasi dipenuhi.

Pengawasan Proses

Lihat Pengawasan selama-proses

Pengawasan – Selama – Proses (atau Pengawasan Proses)

Pemeriksaan yang dilakukan selama produksi untuk memantau dan, bila perlu, untuk menyesuaikan proses dan/atau untuk memastikan produk antara atau BAO memenuhi spesifikasinya.

Pengerjaan Ulang

Pengenaan suatu produk antara atau BAO yang tidak sesuai dengan standar atau spesifikasi pada satu atau lebih tahap pengolahan yang berbeda dari proses pembuatan yang telah ditentukan untuk memperoleh produk antara atau BAO dengan mutu yang dapat diterima (misal: kristalisasi ulang dengan suatu pelarut yang berbeda).

Pengesahan (Tanda Tangan)

Catatan perorangan yang melakukan suatu kegiatan atau pengkajian tertentu. Catatan ini dapat berupa paraf, tanda tangan, stempel pribadi atau tanda tangan elektronik yang diotentikkan dan aman.

Pengolahan Ulang

Mengembalikan produk antara atau BAO, termasuk yang tidak sesuai dengan standar atau spesifikasi, ke dalam proses dan mengulangi suatu tahap kristalisasi atau manipulasi kimiawi atau fisis lain yang tepat (misal: distilasi, filtrasi, kromatografi, penggilingan) yang menjadi bagian dari proses pembuatan yang telah ditetapkan. Kelanjutan suatu tahap proses setelah suatu pengujian selama-proses yang menunjukkan bahwa tahap tersebut tidak sempurna, dianggap sebagai bagian dari proses yang normal dan bukan pengolahan ulang.

Produk Antara

Suatu bahan yang dihasilkan selama tahap proses BAO yang mengalami perubahan molekular lebih lanjut atau pemurnian sebelum menjadi BAO. Produk antara dapat atau tidak dapat diisolasi. (Catatan: standar ini hanya ditujukan untuk produk antara yang diproduksi setelah industri menetapkan titik di mana produksi BAO dimulai).

Produk Obat

Bentuk sediaan dalam pengemas akhir yang dimaksudkan untuk pemasaran. (mengacu pada Q1A)

Produksi

Semua kegiatan yang terlibat dalam pembuatan BAO mulai dari penerimaan bahan sampai pengolahan dan pengemasan BAO.

Profil Impuritas

Suatu gambaran impuritas yang teridentifikasi dan tidak teridentifikasi yang terdapat dalam suatu BAO.

Prosedur

Suatu uraian terdokumentasi tentang rangkaian kegiatan yang harus

dilakukan, tindakan pengamanan yang harus diambil dan tindakan yang harus dilaksanakan secara langsung atau tidak langsung yang berhubungan dengan pembuatan produk antara atau BAO.

Protokol Validasi

Suatu rencana tertulis yang menyatakan bagaimana validasi akan dilakukan dan menjelaskan kriteria keberterimaan. Sebagai contoh, protokol untuk suatu proses pembuatan mengidentifikasi peralatan proses, parameter proses/rentang kegiatan kritis, karakteristik produk, pengambilan sampel, data pengujian yang harus dikumpulkan, jumlah validasi yang dikerjakan dan hasil pengujian yang dapat diterima.

Sistem Komputer

Suatu kelompok komponen perangkat keras dan perangkat lunak terkait, dirancang dan dirakit untuk melaksanakan suatu fungsi spesifik atau kelompok fungsi.

Sistem Komputerisasi

Suatu proses atau pengoperasian terintegrasi dengan suatu sistem komputer.

Spesifikasi

Suatu daftar pengujian, acuan metode analisis dan kriteria keberterimaan yang sesuai berupa limit numerik, rentang atau kriteria lain untuk pengujian yang diuraikan. Daftar tersebut menetapkan seperangkat kriteria yang seharusnya dipenuhi suatu bahan agar dipertimbangkan dapat diterima untuk tujuan penggunaannya. "Kesesuaian dengan spesifikasi" berarti bahwa ketika bahan diuji menurut metode analisis terdaftar, akan memenuhi kriteria keberterimaan terdaftar.

Studi Stabilitas

Serangkaian uji yang didesain untuk mendapatkan jaminan stabilitas suatu produk, yaitu pemeliharaan spesifikasi suatu produk yang dikemas dalam bahan pengemas yang telah ditentukan dan disimpan dalam kondisi penyimpanan yang telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

Studi Stabilitas *On-going*

Serangkaian uji yang didesain untuk memantau produk selama masa edar dan untuk menentukan bahwa produk tersebut tetap dan dapat diharapkan untuk tetap sesuai dengan spesifikasi pada kondisi penyimpanan yang tercantum pada penandaan.

Tanggal Kedaluwarsa

Tanggal yang diberikan pada wadah/label BAO yang menunjukkan waktu di mana BAO diharapkan untuk tetap berada dalam batas spesifikasi masa simpan yang telah ditetapkan jika disimpan pada kondisi yang telah ditentukan dan setelah tanggal tersebut tidak boleh digunakan.

Tanggal Uji Ulang

Tanggal di mana suatu bahan harus diuji ulang untuk memastikan bahwa bahan tersebut masih sesuai untuk digunakan.

Unit Mutu

Suatu unit organisasi yang independen dari produksi yang memenuhi tanggung jawab baik Pemastian Mutu maupun Pengawasan Mutu. Unit tersebut dapat dalam bentuk terpisah antara unit Pemastian Mutu dan unit Pengawasan Mutu atau suatu unit yang berdiri sendiri atau kelompok, tergantung pada ukuran dan struktur organisasinya.

Validasi

Suatu program terdokumentasi yang memberikan suatu kepastian tingkat tinggi bahwa suatu proses, metode atau sistem tertentu secara konsisten akan memberikan suatu hasil yang memenuhi kriteria keberterimaan yang telah ditentukan sebelumnya.

ANEKS 9

PEMBUATAN RADIOFARMAKA

PRINSIP

1. Pembuatan dan penanganan radiofarmaka berpotensi berbahaya, sehingga produk harus dibuat sesuai prinsip dasar CPOB.
2. Ruang lingkup aneks ini tidak termasuk:
 - a. penyerahan radiofarmaka (misal pengambilan radiofarmaka sesuai dosis spesifik pasien dari ruahan radiofarmaka).
 - b. penyiapan radiofarmaka sesuai otoritas regulator (misal penggunaan kit dan generator untuk menghasilkan produk radiofarmaka sesuai instruksi pemegang izin edar).
 - c. penanganan radiofarmaka yang siap diadministrasikan (misal penerimaan, penyimpanan, pengujian kadar, dll).
3. Area radioaktif seharusnya dilengkapi dengan tekanan negatif terhadap area sekitar dan terpisah dari area produksi/pengawasan mutu nonradioaktif. Pekerjaan radioaktif seharusnya dilakukan dalam *beta-gamma boxes/hot cells* yang dilengkapi perisai yang sesuai. Area radioaktif seharusnya dilengkapi monitor kontaminasi atau surveimeter.
4. Jenis emisi radiasi dan waktu paruh isotop radioaktif merupakan parameter pengukuran tingkat risiko. Perhatian khusus harus diberikan pada pencegahan kontaminasi silang, ketertinggalan kontaminan radionuklida, dan pembuangan limbah radioaktif.
5. Pertimbangan khusus mungkin diperlukan bagi *batch* berukuran kecil yang sering dibuat untuk banyak radiofarmaka.
6. 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

7. Ketentuan pengendalian radiofarmaka pada umumnya tergantung pada sumber produk dan metode pembuatan. Prosedur pembuatan dalam ruang lingkup ini termasuk produksi dan pengawasan mutu radiofarmaka di Industri Farmasi dan fasilitas yang melakukan pembuatan radiofarmaka sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
8. Radiofarmaka diklasifikasikan dalam 4 (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 (misal sampel dari pasien).
9. Radiofarmaka termasuk senyawa anorganik, senyawa organik, peptida, protein, antibodi monoklonal dan fragmennya serta oligonukleotida yang ditandai radionuklida dengan waktu paruh beberapa detik sampai beberapa hari.

OTORITAS PENGAWASAN

10. Radiofarmaka mempunyai komponen Bahan Obat dan bahan radioaktif. Oleh karena itu ada 2 (dua) otoritas pengawas yang bertanggung jawab untuk pengawasan radiofarmaka yaitu Badan Pengawas Obat dan Makanan dan lembaga pemerintah nonkementerian yang melaksanakan tugas pemerintahan di bidang pengawasan tenaga nuklir.

Catatan: Pembuatan radiofarmaka harus mengikuti standar 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 oleh lembaga pemerintah nonkementerian yang melaksanakan tugas pemerintahan di bidang pengawasan tenaga nuklir antara lain yang menetapkan standar dasar bagi perlindungan kesehatan masyarakat umum dan karyawan terhadap bahaya radiasi pengion.

SISTEM MANAJEMEN MUTU

11. Selain memenuhi ketentuan Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi, karena radiofarmaka berbeda signifikan dengan Obat pada umumnya, baik secara karakteristik maupun proses produksi, persyaratan CPOB yang diterapkan untuk produksi sediaan Obat pada umumnya sering berbeda dengan yang diterapkan untuk produksi radiofarmaka.
12. Karakteristik khas dari radiofarmaka secara umum termasuk berikut:
- a. Rantai pasok yang sederhana, dengan pendistribusian langsung sediaan jadi dari industri pembuat radiofarmaka ke rumah sakit yang memiliki layanan kedokteran nuklir;
 - b. Ukuran *batch* yang kecil;
 - c. Masa simpan yang singkat, berkisar dari beberapa menit hingga beberapa hari;
 - d. Pengawasan mutu sampel yang mewakili keseluruhan *batch*;
 - e. Radiofarmaka diagnostik biasanya memiliki potensi yang rendah untuk menimbulkan efek farmakologi atau toksik, dikarenakan dosis administrasi dalam satuan yang kecil; dan
 - f. Radiofarmaka biasanya diadministrasikan sebelum seluruh pengujian pengawasan mutu selesai. Oleh karena itu, penerapan CPOB penting

dilakukan untuk meminimalkan risiko terhadap produk yang mungkin tidak teridentifikasi sebelum dilakukan pengujian mutu dalam rangka pelulusan produk.

13. Penilaian risiko harus mencakup sifat khas dari zat-zat ini, dengan pengawasan yang disesuaikan dengan proses produksi aktual, karakteristik radiofarmaka, level risiko dan indikasi klinis. Preparasi dan pengawasan bahan-bahan ini harus sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan di bidang keselamatan radiasi dan sesuai prinsip ALARA (*As Low as Reasonably Achievable*).

PERSONALIA

14. Semua personel (termasuk petugas pembersihan dan pemeliharaan) yang bekerja di area pembuatan produk radioaktif seharusnya mendapat pelatihan tambahan, khususnya mengenai perlindungan terhadap radiasi.
15. Industri Farmasi dan fasilitas yang melakukan pembuatan radiofarmaka termasuk para personel yang bekerja di dalam lembaga tersebut seharusnya berada di bawah pengawasan seorang yang memiliki catatan pembuktian keberhasilan akademis serta menunjukkan keahlian dan pengalaman praktis dalam bidang radiofarmasi dan higiene radiasi. Personel pendukung akademis dan personel teknis seharusnya memiliki pendidikan pascasarjana yang diperlukan atau pelatihan teknis dan pengalaman sesuai dengan fungsinya.
16. Personel yang bekerja di area radioaktif, area bersih dan area aseptik, seharusnya hati-hati diseleksi, untuk memastikan bahwa mereka dapat diandalkan untuk menerapkan bagian CPOB yang relevan dan tidak mengidap penyakit atau berada dalam kondisi yang dapat memengaruhi integritas produk. Tes kesehatan personel seharusnya dilakukan pada saat perekrutan dan kemudian secara berkala. Perubahan status kesehatan pribadi (misal dari hasil tes hematologi) dapat mengakibatkan personel tersebut dikeluarkan sementara dari area di mana terdapat paparan sinar radiasi.
17. Jumlah personel yang diperbolehkan berada di area bersih dan area aseptik seharusnya dibatasi ketika proses sedang berjalan. Akses ke area ini seharusnya dibatasi selama proses persiapan radiofarmaka, kit atau komponen penunjang steril. Sedapat mungkin inspeksi dan prosedur pengendalian seharusnya dilaksanakan dari luar area.
18. Saat bekerja, personel dapat melewati area radioaktif dan nonradioaktif namun harus mengikuti peraturan keselamatan tentang pengendalian radiasi (pengendalian fisika medis).
19. Pelulusan *batch* seharusnya mendapat persetujuan hanya dari Penanggung Jawab Pemastian Mutu yang berpengalaman dalam bidang pembuatan radiofarmaka
20. Untuk memastikan keselamatan kerja dalam pembuatan radiofarmaka, para personel seharusnya mendapatkan pelatihan mengenai CPOB, penanganan yang aman terhadap bahan radioaktif dan prosedur keselamatan radiasi. Personel wajib mengikuti pelatihan berkala agar dapat mengikuti perkembangan terbaru dalam bidangnya.

21. Semua personel yang terlibat dalam proses produksi, pemeliharaan dan pengujian seharusnya mengikuti standar untuk penanganan bahan radioaktif dan dipantau terhadap kemungkinan terkena kontaminasi dan/atau paparan radiasi.

Kualifikasi

22. Penanggung Jawab Produksi seharusnya 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.
23. Penanggung Jawab Pengawasan Mutu seharusnya diutamakan seorang yang memiliki kualifikasi sebagai spesialis radiofarmasi, apoteker, sarjana kimia, ahli mikrobiologi atau minimal mendapat pendidikan di perguruan tinggi dalam bidang yang relevan.
24. Penanggung Jawab Pengawasan Mutu seharusnya 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

25. Semua personel yang bekerja secara langsung dalam kegiatan preparasi dan produksi radiofarmaka dan personel yang karena tugasnya harus memasuki area pembuatan seharusnya mendapat pelatihan yang sesuai dengan lingkup kerjanya dan tentang prinsip CPOB khususnya dalam pembuatan radiofarmaka.
26. Pelatihan seharusnya dilaksanakan oleh personel yang terqualifikasi. Perhatian khusus seharusnya diberikan pada pelatihan personel yang bekerja di dalam area bersih dan area steril, area berradiasi tinggi atau area *biohazard*.
27. Catatan pelatihan seharusnya dibuat dan penilaian terhadap efektivitas program pelatihan seharusnya dibuat secara berkala.

BANGUNAN DAN FASILITAS DAN PERALATAN

Bangunan dan Fasilitas

Umum

28. Bangunan dan fasilitas seharusnya didesain sedemikian rupa sehingga memberikan proteksi kepada personel dan lingkungan dari radiasi dan kontaminasi.
29. Tata letak ruang fasilitas radioisotop seharusnya disesuaikan dengan jenis pekerjaan yang dilakukan, luas area yang diperlukan dan prosedur serta peraturan yang dipersyaratkan untuk melindungi personel dari kontaminasi radioaktif.
30. Untuk memastikan keamanan personel dan radiofarmaka yang dibuat (dalam hal sterilitas, toksisitas, dan kemurnian), prosedur untuk memasuki

dan meninggalkan fasilitas radiofarmaka atau fasilitas radioaktif seharusnya dibuat dan salinannya ditempelkan di pintu fasilitas sebagai pengingat.

31. Pemrosesan bahan-bahan untuk produk nonradiofarmaka/nonradioisotop seharusnya dipisahkan dari produksi radiofarmaka/radioisotop.
32. Dalam pembuatan radiofarmaka, suatu analisis risiko dapat dilakukan untuk menentukan perbedaan tekanan udara antar ruang, arah aliran udara dan kualitas udara yang tepat.
33. Untuk mengungkung radioaktivitas, tekanan udara di mana produk radioaktif terpapar seharusnya lebih rendah dibandingkan area sekitar. Namun demikian, perlu diperhatikan juga perlindungan produk dari kontaminasi lingkungan.
34. Radionuklida yang mudah menguap seperti Iodium-131 seharusnya ditempatkan dalam *glove boxes* atau *hot cells*, *biosafety cabinet*. Generator radionuklida, seperti generator Teknesium-99m perteknetat, seharusnya ditempatkan dalam ruangan yang higienis dan terkendali di mana risiko pelepasan kontaminasi radioaktif di udara rendah.
35. 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.
36. Pembuatan radiofarmaka turunan darah atau plasma manusia seharusnya menggunakan fasilitas dan peralatan tersendiri. Otoklaf yang digunakan di area produksi radiofarmaka dapat ditempatkan di balik perisai timbal untuk meminimalkan paparan radiasi ke operator.
37. Produk radioaktif seharusnya disimpan, diproses, dikemas dan diawasi di sarana tersendiri dan terkungkung. Peralatan yang digunakan seharusnya khusus untuk pembuatan radiofarmaka.
38. Udara yang disedot dari area di mana produk radioaktif ditangani tidak boleh disirkulasi; lubang udara keluar seharusnya didesain untuk menghindari kemungkinan kontaminasi lingkungan dari zat radioaktif berbentuk partikel dan gas. Seharusnya ada sistem untuk mencegah udara memasuki area bersih melalui saluran penyedot udara, misal ketika kipas penyedot udara sedang tidak berfungsi.
39. Area sintesis bahan awal seharusnya terpisah dari area produksi dan dilengkapi dengan sistem ventilasi/pembuangan udara terpisah.
40. Sistem pembuangan khusus harus tersedia untuk efluen radioaktif. Sistem ini seharusnya dirawat secara efektif dan saksama untuk mencegah kontaminasi dan paparan limbah radioaktif terhadap personel baik di dalam maupun di luar fasilitas.
41. Bak cuci tidak boleh berada di area aseptik. Bak cuci yang terpasang di area bersih lain seharusnya terbuat dari bahan yang sesuai dan disanitasi secara teratur. Tindakan pencegahan seharusnya diambil untuk menghindari kontaminasi sistem pembuangan air dari efluen radioaktif.

42. Sistem pencahayaan dan sistem tata udara seharusnya didesain untuk mendapatkan suhu dan kelembaban nisbi yang tepat bagi personel yang bekerja dengan pakaian pelindung. Bangunan seharusnya dalam kondisi terawat. Kondisi bangunan seharusnya ditinjau secara teratur dan dilakukan perbaikan jika perlu. Perhatian khusus seharusnya diberikan untuk menjamin bahwa kegiatan perbaikan atau pemeliharaan bangunan tidak menyebabkan dampak merugikan pada mutu produk. Bangunan-fasilitas seharusnya memiliki ruangan yang memadai luasnya untuk kegiatan yang dilakukan, memungkinkan alur kerja yang efisien serta komunikasi dan supervisi yang efektif. Seluruh bangunan dan ruangan seharusnya bersih, higienis dan bebas dari kontaminasi radioaktif.
43. Semua wadah bahan radiofarmaka tanpa memperhatikan dari tahap produksi mana asalnya, seharusnya diberi identifikasi dengan label yang tidak mudah lepas. Kontaminasi silang seharusnya dicegah melalui beberapa atau seluruh cara berikut:
 - a. pemrosesan dan pengisian di area terpisah;
 - b. menghindarkan pembuatan produk yang berbeda pada waktu yang sama, kecuali diadakan pemisahan yang efektif terhadap kegiatan tersebut;
 - c. mengungkung pemindahan bahan dengan cara menggunakan ruang penyangga udara (*airlock*), penyedotan udara, penggantian baju dan pencucian serta dekontaminasi peralatan secara saksama;
 - d. melindungi terhadap risiko kontaminasi yang disebabkan oleh resirkulasi udara terkontaminasi yang belum disaring, atau pemasukan kembali tanpa sengaja udara yang disedot;
 - e. menggunakan "sistem tertutup" dalam pembuatan;
 - f. mencegah terbentuknya aerosol; dan
 - g. menggunakan wadah steril.
44. Unit pengaturan udara terpisah seharusnya digunakan untuk area radioaktif dan nonradioaktif. Udara dari area radioaktif seharusnya disedot ke luar melalui filter yang sesuai dan diperiksa kinerjanya secara teratur.
45. Pipa, katup, dan filter ventilasi seharusnya didesain sedemikian rupa untuk memudahkan validasi pembersihan dan dekontaminasi.

Peralatan

46. Otoklaf yang digunakan di area produksi untuk radiofarmaka dapat ditempatkan di belakang perisai timbal untuk mengurangi paparan radiasi terhadap personel.
47. Otoklaf tersebut seharusnya diperiksa kontaminasi radioaktifnya segera setelah digunakan, untuk meminimalkan kontaminasi silang vial pada siklus penggunaan otoklaf berikutnya dan untuk menghindarkan distribusi vial yang terkontaminasi.
48. *Glove box* dan *enclosure* lain seharusnya juga sering dibersihkan bagian dalam dan luarnya untuk menghindarkan bagian luar vial terkontaminasi.

49. Tang penjepit dan pinset yang digunakan dalam *glove box* dan *enclosure* lain seharusnya juga sering dibersihkan dan diperiksa. Perisai timbal seperti pot timbal, bata timbal yang digunakan untuk meminimalkan paparan radiasi terhadap personel seharusnya selalu diperiksa keutuhan catnya dan dijaga kebersihannya.
50. Surveimeter seharusnya digunakan untuk memantau kontaminasi zat radioaktif. Sebelum digunakan, kinerja alat ukur tersebut seharusnya dibandingkan terhadap sumber standar berumur panjang.
51. Alat ukur laju-dosis seharusnya digunakan untuk memantau paparan radiasi yang timbul dari sumber radiasi. Kalibrasi alat ukur tersebut seharusnya diperiksa tiap tahun dengan membandingkan responsnya terhadap alat ukur laju-dosis lain yang telah dikalibrasi terhadap standar nasional atau standar sekunder.
52. Alat pencacah gama boleh manual atau otomatis. Karena alat pencacah mungkin diperlukan untuk mengukur sejumlah radionuklida yang berbeda pada rentang aktivitas yang lebar, maka pemilihan tipe pencacah gama seharusnya mempertimbangkan dengan saksama tujuan penggunaannya.
53. Kalibrator dosis radionuklida adalah instrumen utama untuk pengukuran radioaktivitas radiofarmaka dan merupakan instrumen wajib di tiap fasilitas produksi. Instrumen yang biasa digunakan adalah *well-type ionization chamber*.
54. Spektrometer sinar gama digunakan untuk pengawasan mutu kemurnian radionuklida dari radiofarmaka. Agar dapat menggunakan spektrometer sinar gama dengan kinerja tinggi, seluruh sistem perlu disetel dan dipertahankan secara tepat. Bentuk pulsa dan *amplifier gain* seharusnya disetel secara berkala. Kalibrasi energi, *Full Width at Half Maximum* (FWHM) dan *peak counting efficiency* dan pemeriksaan area puncak, pengujian radioaktivitas, akurasi, dan presisi seharusnya dilakukan secara berkala.
55. Catatan seharusnya disimpan untuk semua pemeliharaan dan perbaikan instrumen, laporan kesalahan, relokasi instrumen dan tiap perubahan yang dilakukan terhadap perisai. Semua catatan seharusnya disimpan selama umur pakai instrumen.

PRODUKSI

Prosedur fasilitas radioaktif (*hot lab*)

56. Semua radiofarmaka seharusnya ditangani dalam *glove boxes* atau *hot cells*, *biohazard safety cabinet*.
57. *Glove boxes* seharusnya dilengkapi dengan perisai yang memadai dan fasilitas *remote handling*.
58. Pemasukan bahan ke dalam *glove boxes* atau *hot cells* dan pengeluaran produk seharusnya dilakukan tanpa penyebaran radioaktivitas.
59. Pemindahan, penyimpanan dan penanganan zat radioaktif di luar *glove boxes* atau *hot cells* seharusnya dilakukan dengan perisai yang memadai dan alat *remote handling* untuk meminimalkan paparan radiasi kepada personel.

60. Semua kegiatan operasional seharusnya didesain dan distandarkan secara saksama untuk meminimalkan penyebaran radioaktif.
61. *Glove boxes* atau *hot cells* seharusnya dilengkapi dengan ventilasi yang tepat untuk penanganan zat radioaktif. Mutu udara pada peralatan tersebut seharusnya memenuhi persyaratan CPOB untuk sediaan injeksi dan sediaan lain.
62. Fasilitas di bawah ini seharusnya memenuhi persyaratan:
 - a. *Hot cells*, seharusnya 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 seharusnya memenuhi persyaratan kelas D untuk menghindari kontaminasi oleh mikroorganisme dan debu. Bila *hot cell* tidak benar-benar kedap udara, maka lingkungan sekitarnya seharusnya memenuhi persyaratan kelas C.
 - c. *Glove box/hot-cells* untuk penanganan zat radioaktif seharusnya 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.
63. Semua peralatan lain seharusnya dipilih untuk mempertahankan mutu udara selama pengoperasian.
64. Fasilitas lain yang disyaratkan pada laboratorium radioaktif:
 - a. diperlukan fasilitas yang dilengkapi perisai untuk menyimpan sampel radioaktif;
 - b. pengumpulan limbah radioaktif seharusnya dipisahkan dari limbah nonradioaktif dan diberi perisai timbal;
 - c. pemantauan personel
 - i. personel radiasi yang menangani bahan radioaktif dalam bentuk serbuk atau gas, besar kemungkinan terkena radioaktivitas pada tubuh melalui pernapasan dan mulut. Paparan radiasi akibat radionuklida yang tersimpan di dalam tubuh personel seharusnya ditentukan secara berkala dengan cara pencacahan seluruh tubuh (*whole body counting*) atau pemantauan ekskreta seperti pada air seni (dengan penetapan kadar secara *biologis -bioassay*) atau dengan cara pemindaian terhadap organ khusus;
 - ii. bila terjadi kecelakaan yang mengakibatkan lingkungan laboratorium terkontaminasi secara luas, seharusnya diambil dari personel sampel air seni untuk segera dianalisis. Selain itu seluruh personel yang menangani bahan radioaktif dalam bentuk serbuk atau gas seharusnya diminta mengikuti pencacahan seluruh tubuh terhadap sinar gama dan aktinida dalam paru-paru paling sedikit satu kali dalam setahun atau bila diperlukan dilihat dari sudut keamanan;

- d. pemantauan radiasi seharusnya 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 angka 151.
65. Proses harus didesain untuk meminimalkan risiko kontaminasi, kontaminasi silang, dan kecampurbauran. Hal-hal berikut dapat dilakukan untuk meminimalkan risiko tersebut:
- a. Proses dan pengisian pada area tersendiri;
 - b. Menghindari proses pembuatan produk yang berbeda dalam satu waktu; baik dalam satu area yang sama atau oleh personel yang sama;
 - c. Melakukan dekontaminasi dan pre-cek visual pada area pembuatan;
 - d. Menggunakan sistem pembuatan tertutup kapanpun memungkinkan.
66. Validasi proses, pengawasan selama-proses serta pemantauan parameter proses dan lingkungan menjadi sangat penting dalam kasus yang memerlukan pengambilan keputusan untuk meluluskan atau menolak *batch* produk sebelum semua pengujian mutu selesai.
67. Prosedur tetap (Protap) harus tersedia untuk semua kegiatan. Protap untuk pembuatan produk seharusnya dikaji secara berkala dan dibuat terkini. Semua data tahapan kritis yang dimasukkan operator ke dalam catatan *batch* seharusnya diperiksa secara terpisah oleh operator lain atau supervisor.
68. Spesifikasi bahan awal seharusnya 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.
69. Berbagai jenis peralatan digunakan untuk pembuatan radiofarmaka. Secara umum, peralatan kromatografi seharusnya 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 seharusnya ditetapkan. Perhatian besar perlu diberikan untuk pembersihan, sterilisasi dan pengoperasian alat pengering beku (*freeze-drying*) yang digunakan untuk menyiapkan kit.
70. Seharusnya 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 seharusnya dikalibrasi dan diverifikasi pada interval waktu yang teratur serta seharusnya diperiksa kondisinya tiap hari atau sebelum proses produksi mulai. Hasil pemeriksaan dicatat dalam buku log.
71. Peralatan khusus untuk pengukuran bahan radioaktif dibutuhkan, demikian juga baku pembanding radioaktif. Alat untuk mengukur

radioaktivitas seharusnya dikalibrasi oleh lembaga yang telah diakreditasi Pemerintah.

Pengolahan Radiofarmaka

72. Langkah kegiatan selama proses pengolahan radiofarmaka seharusnya seminimal mungkin. Perekasi yang boleh digunakan hanya perekasi 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*). Seharusnya digunakan *glove boxes* atau *hot cells*, *biohazard safety cabinet* dan tempat kerja dengan udara bersih beraliran laminar yang terawat baik. Penyalaan lampu UV di tempat kerja sebelum digunakan dapat mengurangi jumlah mikrob. Kedua tempat tersebut seharusnya didisinfeksi dengan etanol 70% atau disinfektan permukaan sebelum pekerjaan dimulai. Sarung tangan steril seharusnya digunakan selama proses. Limbah yang dihasilkan seharusnya dipindahkan, disimpan secara terpisah dan dibuang menurut prosedur tetap yang berlaku.
73. Semua peralatan dan area kerja sekitarnya harus dibersihkan dengan saksama tiap hari setelah selesai bekerja. Langit-langit, dinding dan permukaan struktural lain harus dibersihkan secara teratur. Fumigasi ruangan harus dilakukan secara berkala.
74. Rangkaian penyaring steril sekali-pakai seharusnya digunakan untuk proses penyaringan aseptik. Penyaring ini seharusnya diuji integritasnya dengan *bubble test*.
75. Saluran air harus dihindari sebisa mungkin dimanapun dan tidak boleh ada di ruang bersih. Bila saluran air memang diperlukan, harus didesain sedemikian rupa sehingga tertutup.
76. Lokasi untuk mengakses area teknik (misal ruangan untuk mengakses bagian belakang *hot cells*) harus didesain sedemikian rupa untuk meminimalkan masuknya personel perawatan dan teknik ke ruang produksi atau ruang bersih.

PRODUKSI STERIL

77. Akses ke area yang dibatasi hanya boleh dilakukan oleh personel yang berwenang dan telah terlatih.
78. Hanya seminimal mungkin personel yang diperbolehkan masuk ke area bersih.
79. Baik bahan awal maupun produk jadi radiofarmaka harus disimpan dalam kondisi terkontrol yang sesuai.
80. Untuk produksi steril, area kerja di mana produk atau wadah kemungkinan terpapar seharusnya memenuhi persyaratan lingkungan sesuai Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.
81. Bila menggunakan sistem tertutup dan otomatis, misal *hot-cell* untuk sintesis kimia, pemurnian, penyaringan steril di tempat, lingkungan dengan kelas kebersihan C mencukupi. *Hot-cell* seharusnya memenuhi kelas

kebersihan yang tinggi, dengan udara masuk yang disaring, dalam keadaan tertutup. Aktivitas aseptik harus dilakukan di area kelas A.

82. 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 aseptik sesuai dengan persyaratan pada Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Pembuatan Kit Steril

83. Jika garam Stano (Sn^{2+}) digunakan dalam pembuatan kit nonradioaktif, larutan ruahan seharusnya dialiri gas nitrogen dengan kemurnian sangat tinggi yang disaring selama preparasi. Kegagalan dalam menjaga kondisi di atas dapat mengurangi stabilitas produk akhir.
84. Penyaringan adalah metode terpilih untuk sterilisasi larutan ruahan yang digunakan dalam preparasi kit nonradioaktif steril.

Sterilisasi dengan Sinar Gamma

85. Kit beku kering dapat disterilisasi dengan iradiasi sinar gama, namun dampak iradiasi terhadap komponen kit seharusnya 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 seharusnya dikendalikan secara seksama.

Radiofarmaka Positron Emission Tomography (PET)

86. Banyak radiofarmaka yang digunakan dalam PET dipreparasi dengan menggunakan radionuklida berumur pendek. Karena waktu paruh tersebut sangat pendek, preparasi radiofarmaka seharusnya 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 seharusnya divalidasi secara menyeluruh.
87. Dikarenakan umur produk yang pendek, pelulusan dapat didasarkan pada pengujian terbatas. Uji lain dapat dilakukan setelah penggunaan produk oleh pasien untuk mengonfirmasi kesesuaian produk.
88. Pengujian seharusnya ditetapkan untuk memastikan kinerja yang memuaskan dari peralatan otomatis. Persyaratan untuk piranti lunak komputer diperlukan.
89. Untuk radiofarmaka yang ditandai dengan radionuklida yang waktu paruhnya lebih dari 20 (dua puluh) menit, pada tiap *batch* produk direkomendasikan untuk dilakukan uji pH, pemerian, kemurnian radiokimia, aktivitas spesifik (bila berisiko toksik atau bila lokalisasinya tergantung pada massa jaringan (*mass-dependent*)).
90. Sterilitas, apirogenisitas, kemurnian kimia, kemurnian radionuklida, dan kemurnian radiokimia seharusnya ditetapkan sebagai bagian dari uji pengawasan mutu akhir selama validasi proses preparasi dan untuk *batch* produksi awal. Tiap penyebab kegagalan dalam memenuhi spesifikasi seharusnya dijelaskan. Penyelidikan seharusnya dilakukan terhadap

kejadian kegagalan kritis seperti untuk sterilitas atau kemurnian radiokimia. Bila penyelidikan tersebut memerlukan perubahan prosedur, maka validasi ulang seharusnya dipertimbangkan.

91. Stabilitas terhadap radiasi untuk semua komponen yang terpapar radiasi tinggi seharusnya ditetapkan, demikian juga jadwal pemeliharaan dan penggantian komponennya.
92. Perhatian khusus seharusnya 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

93. Semua produk seharusnya 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 seharusnya dimasukkan ke dalam bungkus atau ditempelkan ke bahan pembungkus. Informasi tentang sistem penomoran *batch* harus disampaikan kepada otoritas pengawasan.

Pembungkusan dan Pelabelan

94. Bila wadah mengandung zat radioaktif maka pembungkusan mensyaratkan adanya perlakuan tambahan, yakni pemberian perisai timbal yang sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan di bidang keselamatan radiasi.
95. Informasi berikut seharusnya 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 seharusnya 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.
96. *Dispensing*, pembungkusan dan transportasi radiofarmaka seharusnya mengikuti peraturan otoritas pengawasan dan/atau standar internasional.

Bahan Pembungkus

97. Bahan pembungkus dapat meliputi kotak *thermocool*, kotak karton, wadah timah, kapas penyerap, wadah timbal, label, dan lain-lain.

98. Label radiofarmaka harus mengikuti peraturan otoritas pengawasan dan kesepakatan internasional. Label radiofarmaka yang terdaftar harus mendapatkan persetujuan dari otoritas pengawasan.
99. Label wadah dan/atau kontainer seharusnya mencantumkan:
- a. nama produk dan/atau kode identitas produk;
 - b. nama radionuklida. Catatan: tidak berlaku untuk kit radiofarmaka;
 - c. tanggal kedaluwarsa;
 - d. nama industri pembuat atau perusahaan;
 - e. radioaktivitas per unit dosis: (catatan: tidak berlaku untuk kit radiofarmaka):
 - i. 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;
 - ii. untuk sediaan padat, misal produk beku kering (*freeze dried*) radioaktivitas total pada tanggal yang dicantumkan, dan bila perlu jam dan menit;
 - iii. untuk sediaan kapsul: radioaktivitas dalam tiap kapsul pada tanggal yang dicantumkan, dan bila perlu jam dan menit, dan jumlah kapsul dalam wadah; dan
 - iv. bila relevan, cantumkan simbol internasional untuk radioaktivitas.
100. Label bungkusannya seharusnya mencantumkan:
- a. komposisi;
 - b. radionuklida;
 - c. radioaktivitas pada saat pengiriman;
 - d. cara pemberian produk;
 - e. tanggal kedaluwarsa;
 - f. kondisi khusus penyimpanan, bila ada; dan
 - g. informasi wajib yang berkaitan dengan peraturan pengiriman bahan radioaktif.
101. Brosur dalam bungkusannya seharusnya mencantumkan informasi spesifik tentang produk dan indikasi penggunaan produk. Informasi ini terutama sangat penting untuk preparasi kit radiofarmaka dan seharusnya mencantumkan:
- a. nama produk dan deskripsi penggunaannya;
 - b. komposisi;

- c. identifikasi dan persyaratan mutu bahan radioaktif penanda yang dapat digunakan untuk preparasi radiofarmaka, yaitu:
- i. petunjuk preparasi radiofarmaka, termasuk rentang radioaktivitas dan volumenya, berikut pernyataan persyaratan kondisi penyimpanan bagi radiofarmaka yang dipreparasi;
 - ii. pernyataan masa edar radiofarmaka yang dipreparasi;
 - iii. indikasi dan kontraindikasi (pada kehamilan, anak-anak, reaksi Obat, dan lain-lain) dari radiofarmaka yang dipreparasi;
 - iv. peringatan dan perhatian terkait dengan komponen dan radiofarmaka yang dipreparasi, termasuk aspek keselamatan radiasi;
 - v. farmakologi dan toksikologi dari radiofarmaka yang dipreparasi, termasuk rute eliminasi dan waktu paruh efektif, jika ada;
 - vi. dosis radiasi yang akan diterima pasien dari radiofarmaka yang dipreparasi;
 - vii. 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;
 - viii. keterangan tentang penggunaan radiofarmaka yang dipreparasi dan dosis yang direkomendasikan;
 - ix. keterangan tentang cara pemberian radiofarmaka yang dipreparasi; dan
 - x. 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

102. Catatan produksi *batch* produk rutin harus memuat sejarah pembuatan tiap *batch* radiofarmaka secara lengkap, dan menunjukkan bahwa produk telah dibuat, diuji, diisi, dikemas dan didistribusikan sesuai prosedur tertulis.
103. Catatan terpisah untuk penerimaan, penyimpanan, pemakaian dan pemusnahan bahan radioaktif seharusnya disimpan sesuai peraturan proteksi radiasi.
104. Catatan distribusi seharusnya disimpan. Karena pengembalian produk radioaktif tidak praktis, prosedur penarikan produk tersebut lebih ditekankan pada pencegahan penggunaan produk kembalian daripada pelaksanaan pengembalian produk itu sendiri. Pengembalian produk radioaktif, bila perlu, seharusnya dilaksanakan menurut ketentuan peraturan perundang-undangan terkait transportasi di tingkat nasional dan/atau internasional.

PENGAWASAN MUTU

105. 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

106. Jumlah sampel yang biasanya diambil dalam analisis sediaan farmasi mungkin perlu dimodifikasi, tetapi seharusnya memadai untuk dilakukan pengujian ulang (sampel pembandingan).
107. Jumlah sampel yang biasanya diambil untuk uji sterilitas tidak perlu diterapkan pada radiofarmaka karena dalam satu *batch* jumlahnya hanya sedikit.

Bahan Awal

108. Bahan awal seharusnya diterima dengan melakukan pengujian *in-house*. Bila hal ini tidak memungkinkan, kajian terhadap sertifikat analisis yang diterbitkan oleh pabrik pembuat bahan awal yang disetujui untuk mengonfirmasi kesesuaian bahan awal dengan spesifikasi dapat digunakan.
109. Bahan baru yang disintesis sendiri seharusnya dikarakterisasi dan diuji sebelum digunakan.

Produk Jadi

Kemurnian Radionuklida

110. Pengujian kemurnian radionuklida seharusnya dilakukan pada bahan awal radioaktif sebelum preparasi suatu senyawa bertanda.
111. Pemancar beta dan gama biasanya merupakan impuritas utama yang diamati, tetapi pada produk hasil fisi, impuritas pemancar alfa seharusnya diamati juga.
112. Kalibrasi energi dari instrumen seharusnya sering dilakukan dengan menggunakan sumber (radioaktif) acuan dan diverifikasi sebelum dipakai dengan menggunakan sumber standar yang berumur panjang.

Kemurnian Radiokimia

113. Kemurnian radiokimia seharusnya ditentukan, menggunakan berbagai teknik termasuk pemisahan kromatografi, ekstraksi dengan pelarut, KCKT, elektroforesis dan presipitasi. Metode kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis biasanya digunakan untuk penentuan kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka. Pemilihan teknik, tergantung pada kompleksitas preparasi radioaktif.
114. Penentuan secara independen konsentrasi radioaktif yang sesungguhnya seharusnya dilakukan oleh Pengawasan Mutu dengan instrumen yang berbeda dari yang digunakan dalam proses pembuatan.

115. Untuk tiap radiofarmaka, kandungan radioaktivitas, konsentrasi radioaktif dan dosis atau volume yang diberikan kepada pasien seharusnya ditentukan.

Kemurnian Kimia

116. Kontaminan kimia, misal logam dalam jumlah yang sangat sedikit, seharusnya diidentifikasi dan ditentukan, untuk mencegah atau mengurangi dampak yang mungkin terjadi pada proses penandaan radiofarmaka.
117. Untuk kit radiofarmaka yang mengandung garam Stano (Sn^{2+}) sebagai bahan pereduksi, kandungan garam Stano (Sn^{2+}) seharusnya ditentukan dengan menggunakan metode yang sesuai.

Ukuran Partikel

118. Jumlah dan ukuran partikel dalam larutan suspensi atau larutan koloid seharusnya ditentukan.

pH

119. Semua radiofarmaka seharusnya mempunyai pH yang sesuai untuk kestabilan dan integritasnya. pH dapat ditentukan menggunakan kertas pH atau pH meter.

Distribusi Biologis

120. Untuk beberapa radiofarmaka, uji distribusi biologis seharusnya dilakukan sebagai indikator mutu dan kinerja yang diharapkan dari radiofarmaka.
121. Prosedur yang ditetapkan dalam monografi farmakope dapat diadopsi dalam uji biodistribusi ini.

Studi Stabilitas

122. Studi stabilitas seharusnya dilakukan pada minimum tiga *batch pilot* atau *batch* produksi. Bila hasil yang diperoleh dari ketiga *batch* berbeda secara signifikan, seharusnya dilakukan pengujian pada *batch* berikutnya.
123. Karena beberapa produk menunjukkan ketidakstabilan secara tiba-tiba pada mulanya, maka data seharusnya diambil pada pengujian antar waktu (waktu awal dan waktu akhir) sampai pada dan melewati masa edar produk yang direncanakan.
124. Dalam program pengujian, produk seharusnya diuji terhadap seluruh spesifikasi pada saat preparasi. Pada pengujian antar waktu, parameter yang mungkin berubah seharusnya diukur. Jenis parameter meliputi:
- a. kestabilan fisis, misal ukuran partikel;
 - b. kestabilan kimiawi, misal pH, kandungan *benzyl alcohol*;
 - c. konsentrasi radioaktif;

- d. kemurnian radiokimiawi;
 - e. biodistribusi; dan
 - f. kandungan Stano (Sn^{2+}) (misal untuk kit $^{99\text{m}}\text{Tc}$).
125. 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°C (minus lima derajat celcius) seharusnya dibuktikan.
126. Untuk kit radiofarmaka, pengaruh umur produk terhadap kestabilan produk setelah rekonstitusi seharusnya dibuktikan.
127. Rekonstitusi seharusnya dilakukan pada kondisi rekonstitusi ekstrim dan pengukuran seharusnya dilakukan pada waktu rekonstitusi dan pada atau setelah produk yang direkonstitusi tersebut kedaluwarsa.
128. Data stabilitas tambahan seharusnya tersedia, yang mencakup masa simpan yang dinyatakan dari produk nonaktif ketika direkonstitusi dengan aktivitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tertinggi dan terendah untuk digunakan pada preparasi radiofarmaka bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ menggunakan volume rekonstitusi maksimum dan minimum.
129. Data seharusnya tersedia untuk konsentrasi radioaktif tertinggi yang akan digunakan untuk rekonstitusi.
130. Bila bentuk akhir bungkusannya diubah, maka data stabilitas seharusnya diperbaharui.

Uji Sterilitas

131. 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 seharusnya menjadi bagian dari pengawasan mutu produksi. Proses produksi seharusnya divalidasi secara teratur.
132. Uji sterilitas seharusnya dilakukan sesuai prosedur yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau farmakope internasional yang diakui oleh otoritas pengawasan.

Uji endotoksin bakteri

133. Endotoksin bakteri menyebabkan efek pirogenik. Pengujian pirogen in-vivo secara teratur pada kelinci (durasi uji: 24 ± 5 jam) untuk memastikan apirogenisitas produk mungkin tidak dapat dilakukan sebelum pelulusan/penggunaan produk. Uji in vitro untuk bakteri endotoksin dapat menggunakan metode *Limulus Amoebocyte Lysate* (LAL).
134. Pemeriksaan lengkap produk pada sampel *dummy* seharusnya dilakukan untuk beberapa *batch* sebelum memulai formulasi radiofarmaka secara rutin. Dalam hal fasilitas mengalami kerusakan atau berhenti beroperasi, keyakinan terhadap kondisi kerja yang tepat seharusnya ditentukan kembali dengan melakukan analisis lengkap pada beberapa *batch* radiofarmaka.

Instrumentasi Laboratorium

135. Sistem pengawasan mutu seharusnya juga mencakup pemeriksaan lingkungan terhadap radioaktivitas seperti pada sistem ventilasi, saringan udara dan peralatan LAF. Kalibrasi instrumen untuk penentuan radioaktivitas seharusnya juga diperiksa.

Sampel Pertinggal

136. Sampel produk antara dan produk akhir radiofarmaka seharusnya disimpan pada kondisi penyimpanan yang tepat dan dalam jumlah yang cukup untuk penggunaan uji ulang atau verifikasi analisis *batch*. Contoh pertinggal ini seharusnya 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.
137. Prosedur pengambilan sampel dapat disesuaikan menurut tujuan dari pengambilan sampel yang dilakukan, tipe pengawasan yang diterapkan dan sifat materi yang disampel (misal *batch* berukuran kecil dan/atau kandungan radioaktif). Prosedur tersebut seharusnya diuraikan secara tertulis (dalam Protap).
138. Bila suatu *batch* produk harus dikirim sebelum semua pengujian mutu selesai, hal ini tidak mengurangi keharusan Penanggung Jawab Pemastian Mutu membuat keputusan resmi yang diambil berkenaan dengan pemenuhan persyaratan terdokumentasi dari *batch* produk tersebut. Dalam hal ini seharusnya ada prosedur tertulis yang merinci semua data produksi dan pengawasan mutu yang harus dipertimbangkan sebelum *batch* produk dikirim. Seharusnya juga tersedia suatu prosedur yang menguraikan tindakan yang diambil oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu jika setelah produk dikirim ternyata hasil pengujian tidak memenuhi syarat.
139. Sampel dari tiap *batch* produk seharusnya disimpan, kecuali jika ditetapkan lain dalam persetujuan izin edar.

DOKUMENTASI

140. Seluruh dokumen yang berhubungan dengan pembuatan radiofarmaka seharusnya dibuat, dikaji dan disahkan serta didistribusikan sesuai prosedur yang ditetapkan.
141. Spesifikasi bahan awal, label dan pembungkus, produk antara kritis dan produk radiofarmaka seharusnya ditetapkan. Spesifikasi seharusnya 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.
142. Spesifikasi seharusnya ditetapkan untuk semua bahan pembungkus seperti vial, tutup vial, perisai timbal, label dan brosur (yang memuat instruksi pemakaian).
143. Dalam spesifikasi bahan awal, bahan pembungkus dan produk jadi, tercantum hal-hal sebagai berikut (gunakan untuk bahan/produk yang sesuai):

- a. nama dan nomor kode;
 - b. uraian bentuk fisik dan tampilannya;
 - c. pemasok yang disetujui;
 - d. instruksi pengambilan sampel (termasuk sampel pembandingan);
 - e. uji dan batas untuk identifikasi, kemurnian dan penetapan kadar;
 - f. kandungan radioaktivitas dan waktu pengukuran;
 - g. metode analisis yang digunakan termasuk metode pengambilan sampel;
 - h. kondisi penyimpanan;
 - i. petunjuk keselamatan kerja yang harus diperhatikan; dan
 - j. tanggal kedaluwarsa.
144. 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.
145. Kriteria penerimaan seharusnya ditetapkan untuk radiofarmaka termasuk kriteria pelulusan dan spesifikasi masa simpan/masa edar (misal identitas kimiawi isotop, konsentrasi radioaktif, kemurnian dan aktivitas spesifik).
146. Catatan pemakaian, pembersihan, sanitasi atau sterilisasi dan pemeliharaan alat utama seharusnya mencantumkan nama produk dan nomor *batch* bila diperlukan, selain tanggal, waktu dan tanda tangan operator yang terlibat dalam kegiatan.
147. Data distribusi *batch* tertentu seharusnya disimpan untuk memungkinkan penarikan dan pencacahan radioaktivitas.
148. Catatan lengkap bahan radioaktif dan pembuangan limbah harus disimpan seperti yang dipersyaratkan oleh BAPETEN.
149. Seluruh catatan seharusnya paling sedikit 3 (tiga) tahun kecuali ditetapkan lain oleh lembaga yang melaksanakan tugas pemerintahan di bidang pengawasan tenaga nuklir.

DISTRIBUSI DAN PENARIKAN PRODUK

150. Catatan lengkap distribusi rinci seharusnya disimpan. Seharusnya dibuat prosedur yang menjelaskan tindakan yang diambil berkenaan dengan penghentian penggunaan radiofarmaka yang cacat. Proses penarikan produk seharusnya dibuktikan dapat dilaksanakan dan selesai dalam waktu yang sangat singkat.

PROTEKSI DAN KESELAMATAN TERHADAP RADIASI

151. Dalam pembuatan radiofarmaka (penanganan bahan/produk, produksi, pengawasan mutu, distribusi dan penyimpanan), aspek proteksi radiasi dan keselamatan kerja seharusnya sesuai dengan prosedur yang mengacu pada ketentuan Pemerintah yang berlaku.

PERSYARATAN MINIMUM UNTUK PELULUSAN PRODUK

152. Bentuk Sediaan
- a. Sediaan oral
Kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida, radioaktivitas.
 - b. Sediaan injeksi
Kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida, pengujian sterilitas yang sedang berjalan (dalam progres).
153. Kit radiofarmaka
Pengujian lengkap (kemurnian radiokimia, biodistribusi, pengujian sterilitas, pengujian apirogenitas dan lain-lain).
154. Generator ^{99m}Tc
Hasil nyata, lolosnya ^{99}Mo (*^{99}Mo -breakthrough*), kemurnian radiokimia, identifikasi radionuklida dan uji sterilitas dalam progres.

PERSYARATAN MINIMUM UNTUK FASILITAS PELULUSAN

155. Area pengawasan mutu seharusnya dilengkapi dengan area untuk menyimpan instrumen yang diperlukan pengujian dan ruang yang cukup untuk menyimpan sampel bahan/sampel pertinggal seluruh *batch* dan catatan pengujian mutu. Area khusus yang diberi perisai diperlukan untuk menyimpan sampel bahan radioaktif/sampel pertinggal radioaktif.
156. Kandang hewan seharusnya dilengkapi dengan fasilitas yang diperlukan untuk pemeliharaan dan studi hewan tersebut. Fasilitas ini seharusnya selalu dalam keadaan bersih. Prosedur pembersihan dan pemeliharaan seharusnya dibuat.

Pengelolaan Limbah

157. Limbah radioaktif seharusnya 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 seharusnya diberi perisai secara memadai selama penyimpanan dan petugas proteksi radiasi seharusnya bertanggung jawab dalam penanganan, penyimpanan dan pembuangan limbah radioaktif ini secara aman.
158. Pembuangan limbah radioaktif seharusnya mengikuti ketentuan peraturan perundang-undangan di bidang keselamatan radiasi.

ANEKS 10

PENGGUNAAN RADIASI PENGION DALAM PEMBUATAN OBAT

PRINSIP

Radiasi pengion dapat digunakan pada tahap proses pembuatan untuk berbagai tujuan termasuk menurunkan bioburden dan sterilisasi bahan awal, bahan pengemas atau produk, dan penanganan bahan pengemas untuk produk darah.

UMUM

Ada 2 (dua) jenis proses iradiasi: iradiasi gamma dari sumber radioaktif dan iradiasi elektron berenergi tinggi (sinar beta) dari suatu akselerator.

Iradiasi gamma, ada 2 (dua) mode pemrosesan dapat diterapkan:

- a. Mode *batch*, produk disusun pada lokasi yang ditetapkan di sekeliling sumber radiasi dan tidak dapat dimuati atau dikeluarkan selama sumber radiasi dipapar;
- b. Mode kontinu (*continuous mode*), produk disusun dan diletakkan di atas ban berjalan yang masuk dan keluar sumber radiasi secara otomatis sepanjang lintasan radiasi dan dengan kecepatan yang tepat.

Iradiasi elektron: produk dihantar dengan ban berjalan dan dipindai maju-mundur pada sumber berkas elektron (radiasi sinar beta) berenergi tinggi yang kontinu atau berpulsa.

1. Pelaksanaan iradiasi dapat dilakukan oleh Industri Farmasi sendiri atau oleh operator fasilitas radiasi berdasarkan kontrak (suatu “pembuatan berdasarkan kontrak”), dimana 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 dimana 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 *batch* dosimeter rutin yang digunakan seharusnya tertelusur terhadap suatu standar nasional atau internasional. Masa berlaku kalibrasi seharusnya dinyatakan, dijustifikasi, dan dipatuhi.
6. Seharusnya digunakan instrumen yang sama untuk menetapkan kurva

kalibrasi dosimeter rutin dan untuk mengukur perubahan serapan setelah iradiasi. Jika instrumen yang berbeda digunakan, seharusnya ditetapkan serapan absolut tiap instrumen dosimeter.

7. Tergantung jenis dosimeter yang digunakan, seharusnya 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 seharusnya 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 seharusnya meliputi pemetaan dosis untuk mengetahui distribusi dosis terserap dalam wadah iradiasi yang diisi produk dengan konfigurasi tertentu.
11. Spesifikasi proses iradiasi seharusnya 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 *batch*) 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 huruf d) dan e) dari spesifikasi proses iradiasi di atas seharusnya 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* seharusnya 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 *batch*, 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 *batch* dengan pola muatan tetap adalah pengaturan waktu.

Pemetaan Dosis

17. Untuk prosedur pemetaan dosis, seharusnya iradiator diisi dengan wadah iradiasi yang berisi *dummy product* atau produk representatif dengan densitas seragam. Beberapa dosimeter seharusnya 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, seharusnya 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, seharusnya 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 seharusnya dijaga konstan, dipantau, dan dicatat selama kegiatan pemetaan dosis. Catatan, bersama hasil dosimetri dan semua catatan lain yang dihasilkan, seharusnya 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, seharusnya 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 angka 18-21.
26. Parameter iradiator seharusnya dijaga konstan, dipantau dan dicatat selama kegiatan pemetaan dosis. Catatan, bersama hasil dosimetri dan semua catatan lain yang dihasilkan, seharusnya disimpan.

Commissioning Ulang

27. *Commissioning* seharusnya 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 DAN FASILITAS

28. Bangunan dan fasilitas seharusnya 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 seharusnya diisi sesuai dengan pola muatan yang ditetapkan pada saat validasi.
30. Selama pemrosesan, dosis radiasi pada wadah iradiasi seharusnya 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 seharusnya digunakan sebagai alat bantu untuk membedakan wadah yang diiradiasi dari wadah yang belum diiradiasi. Indikator radiasi tidak boleh digunakan sebagai satu-satunya alat untuk membedakan atau petunjuk proses yang memuaskan.
32. Proses radiasi untuk wadah yang dimuati oleh campuran produk di dalam sel iradiasi seharusnya 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, seharusnya 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 seharusnya 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 (angka 31) dan desain bangunan dan fasilitas yang tepat (angka 28).

Iradiator Gamma

35. Untuk proses dengan mode kontinu, seharusnya dosimeter diletakkan sedemikian rupa sehingga tiap saat setidaknya dua dosimeter terpapar.
36. Untuk proses dengan mode *batch*, setidaknya dua dosimeter seharusnya dipaparkan pada posisi dosis minimum.
37. Untuk proses mode kontinu, seharusnya ada indikasi positif mengenai posisi yang benar dari sumber serta interlock antara posisi sumber dan pergerakan ban berjalan. Kecepatan ban berjalan seharusnya dipantau terus-menerus dan dicatat.
38. Untuk proses mode *batch*, pergerakan sumber dan waktu pemaparan untuk tiap *batch* seharusnya 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 seharusnya dicatat dan dipatuhi.

Iradiator Berkas Elektron

40. Seharusnya diletakkan satu dosimeter pada tiap wadah.
41. Seharusnya 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. Seharusnya dilakukan rekonsiliasi terhadap jumlah wadah yang diterima, diiradiasi dan dikirimkan beserta dokumen terkait. Tiap perbedaan seharusnya dilaporkan dan dicari penyebabnya.
43. Operator fasilitas iradiasi seharusnya menyatakan secara tertulis rentang dosis yang diterima oleh tiap wadah yang diiradiasi dalam suatu *batch* atau pengiriman.
44. Catatan proses dan pengawasan untuk tiap *batch* iradiasi seharusnya diperiksa dan ditandatangani oleh personel yang berwenang dan catatan ini disimpan. Metode dan tempat penyimpanan seharusnya disetujui oleh

operator fasilitas iradiasi dan pemegang izin edar.

45. Dokumen yang terkait dengan validasi dan *commissioning* fasilitas seharusnya disimpan selama satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa atau setidaknya lima tahun setelah produk terakhir diluluskan, mana yang lebih panjang.

PEMANTAUAN MIKROBIOLOGI

46. Pemantauan mikrobiologi merupakan tanggung jawab Industri Farmasi. Pemantauan ini meliputi pemantauan lingkungan tempat produk tersebut dibuat dan pemantauan prairadiasi sesuai dengan yang tercantum di dalam izin edar.

ANEKS 11

SAMPEL PEMBANDING DAN SAMPEL PERTINGGAL

PRINSIP

1. Sampel disimpan untuk dua tujuan; pertama menyediakan sampel untuk pengujian dan kedua menyediakan spesimen produk jadi. Karena itu sampel dibagi menjadi dua kategori:

Sampel pembanding: sampel suatu *batch* dari bahan awal, bahan pengemas atau produk jadi yang disimpan untuk tujuan pengujian apabila ada kebutuhan, selama masa edar dari *batch* 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 seharusnya disimpan.

Sampel pertinggal: sampel produk jadi dalam kemasan lengkap dari suatu *batch* disimpan untuk tujuan identifikasi sebagai contoh, tampilan, kemasan, label, brosur, nomor *batch*, tanggal kedaluwarsa, apabila dibutuhkan selama masa edar *batch* terkait. Pengecualian dapat diberikan bila persyaratan di atas dapat dipenuhi tanpa penyimpanan sampel duplikat misal pada jumlah kecil *batch* 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 angka 7 dan 8, perlu bagi Industri Farmasi, importir maupun tempat di mana produk diluluskan, untuk menyimpan sampel pembanding dan/atau sampel pertinggal dari tiap *batch* produk jadi. Industri Farmasi juga perlu menyimpan sampel pembanding dari *batch* bahan awal (dengan pengecualian tertentu - lihat angka 8 di bawah) dan/atau produk antara. Tiap lokasi pengemasan seharusnya menyimpan sampel pembanding dari tiap *batch* 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 *batch* 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 farmakovigilan.
4. Catatan ketertelusuran sampel perlu disimpan dan tersedia untuk dievaluasi oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.

UMUM

5. Aneks ini memberi standar 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 uji klinik tercantum pada Aneks 6 Pembuatan Obat Uji Klinik.

DURASI PENYIMPANAN

7. Sampel pembanding dan sampel pertinggal dari tiap *batch* produk jadi seharusnya disimpan minimal satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa. Sampel pembanding seharusnya dikemas dalam kemasan primer atau dalam kemasan yang terbuat dari bahan yang sama dengan kemasan primer dalam mana Obat dipasarkan.
8. Kecuali masa penyimpanan lebih lama dipersyaratkan oleh ketentuan peraturan perundang-undangan, sampel bahan awal (kecuali pelarut, gas atau air yang dipakai dalam proses produksi) seharusnya 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 seharusnya disimpan selama masa edar dari produk jadi terkait.

JUMLAH SAMPEL PERTINGGAL DAN SAMPEL PEMBANDING

9. Jumlah sampel pembanding seharusnya cukup untuk melakukan minimal dua kali analisis lengkap pada *batch* sesuai dengan dokumen izin edar yang telah dievaluasi dan disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan. Bila perlu dilakukan pengujian, produk dalam kemasan yang utuh seharusnya dipakai. Usulan pengecualian dari hal di atas seharusnya dijustifikasi dan disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.
10. Bila dapat diterapkan, persyaratan mengenai jumlah sampel pembanding, dan bila diperlukan sampel pertinggal sesuai standar CPOB seharusnya dipatuhi.
11. Sampel pembanding seharusnya mewakili baik *batch* bahan awal, produk antara maupun *batch* produk jadi darimana sampel diambil. Sampel lain dapat juga diambil dari bagian proses paling kritis (misal bagian awal atau akhir proses). Bila satu *batch* dikemas dalam dua atau lebih kegiatan pengemasan yang berbeda, seharusnya diambil minimal satu sampel pertinggal dari tiap kegiatan pengemasan. Usulan untuk pengecualian seharusnya dijustifikasi dan disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.
12. Seharusnya dipastikan bahwa semua bahan dan peralatan untuk melakukan analisis tersedia, atau mudah diperoleh sampai dengan satu tahun setelah tanggal kedaluwarsa dari *batch* terakhir yang dibuat, untuk melakukan pengujian sesuai spesifikasi.

KONDISI PENYIMPANAN

13. Kondisi penyimpanan seharusnya sesuai dengan yang tercantum pada izin edar.

KONTRAK TERTULIS

14. Bila pemegang izin edar berbeda dari Industri Farmasi yang bertanggung jawab untuk pelulusan, tanggung jawab penyimpanan sampel pembanding/ sampel pertinggal seharusnya dijelaskan dalam kontrak tertulis antara dua pihak sesuai Bab 11 Kegiatan Alih Daya. Hal ini berlaku juga bila pembuatan dan pelulusan *batch* dilakukan di lokasi berbeda, maka tanggung jawab menyeluruh dari *batch* dan pengaturan penanggung jawab untuk mengambil dan menyimpan sampel seharusnya dijelaskan dalam kontrak tertulis.
15. Penanggung Jawab bagian Pemastian Mutu yang menyetujui *batch* untuk dijual seharusnya memastikan bahwa sampel pembanding dan sampel pertinggal terkait dapat diakses dalam waktu cepat. Bila diperlukan, pengaturan untuk mengambil sampel terkait seharusnya dijelaskan dalam kontrak tertulis.
16. 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)

17. Sampel pembanding digunakan untuk analisis, oleh karena itu seharusnya 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)

18. Sampel pertinggal seharusnya mewakili suatu *batch* produk jadi seperti yang diedarkan dan mungkin diperlukan untuk pengujian dengan tujuan pembuktian pemenuhan atribut nonteknis dari izin edar atau persyaratan lain. Sampel pertinggal seharusnya disimpan di lokasi di mana kepala bagian Pemastian Mutu meluluskan produk jadi.
19. Sampel pertinggal seharusnya disimpan di lokasi pabrik pembuat produk jadi untuk mempermudah Badan Pengawas Obat dan Makanan mengakses sampel.
20. Bila produksi/ impor/ pengemasan/ pengujian/ pelulusan *batch* Obat melibatkan lebih dari satu pabrik pembuat, tanggung jawab penyimpanan sampel pertinggal seharusnya ditetapkan dalam kontrak tertulis dari semua pihak terkait.

SAMPEL PEMBANDING DAN PERTINGGAL BILA INDUSTRI FARMASI DITUTUP

21. Bila Industri Farmasi ditutup dan izin edar dikembalikan, ditarik atau dibatalkan, kemungkinan masih banyak *batch* Obat yang belum kedaluwarsa yang diproduksi oleh Industri Farmasi terkait dan masih beredar. Agar *batch* tersebut tetap berada di pasar, Industri Farmasi tersebut seharusnya mempersiapkan secara rinci untuk melakukan transfer sampel perbandingan dan sampel pertinggal (dan dokumen CPOB lain yang relevan) ke lokasi penyimpanan yang ditunjuk. Industri tersebut seharusnya dapat meyakinkan Badan Pengawas Obat dan Makanan bahwa penyimpanan memadai dan, apabila diperlukan, sampel dapat diakses dan dianalisis.
22. 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 Pengawas Obat dan Makanan. Di samping itu, sehubungan dengan kelaikan pengaturan yang diusulkan untuk penyimpanan sampel perbandingan dan sampel pertinggal, pemegang izin edar seharusnya juga melakukan konsultasi dengan otoritas pengawas Obat tiap negara di mana *batch* yang belum kedaluwarsa dipasarkan.

ANEKS 12

UJI PELULUSAN *REAL TIME* DAN PELULUSAN PARAMETRIS

PRINSIP

Produk Obat harus sesuai dengan spesifikasi yang telah disetujui dan memenuhi persyaratan CPOB, yang umumnya dapat diluluskan ke pasaran melalui serangkaian uji terhadap bahan aktif dan/atau produk jadi sebagaimana ditetapkan dalam izin edar maupun izin uji klinik. Pada kondisi tertentu, bila diizinkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan, berdasarkan informasi produk dan pemahaman proses, informasi yang dikumpulkan selama proses produksi dapat digunakan untuk pelulusan *batch* selain pengujian terhadap produk akhir. Aktivitas terpisah lainnya yang dibutuhkan untuk jenis pelulusan *batch* semacam ini seharusnya diintegrasikan pula terhadap Sistem Mutu Industri Farmasi.

RUANG LINGKUP

Aneks ini ditujukan untuk mengakomodasi persyaratan dalam penerapan Uji Pelulusan *Real Time* (UPRT) dan pelulusan parametris, dengan pengendalian parameter kritis dan atribut material yang relevan diizinkan sebagai alternatif pengujian akhir yang rutin dilakukan untuk bahan aktif dan/atau produk jadi. Tujuan spesifik standar ini adalah untuk mencakup aplikasi UPRT pada tahapan apa saja dalam sebuah proses produksi baik untuk produk jadi maupun bahan aktif, termasuk bahan antara. Otorisasi untuk pelulusan parametris seharusnya diberikan, ditolak atau dibatalkan bersama oleh semua pihak yang bertanggung jawab untuk mengkaji produk bersama dengan Pemastian Mutu.

UJI PELULUSAN *REAL TIME*

1. Dalam UPRT, kombinasi dari pengendalian dan pemantauan selama-proses, apabila disetujui, dapat menjadi alternatif uji produk akhir sebagai bagian dari keputusan untuk meluluskan *batch*. Interaksi dengan Badan Pengawas Obat dan Makanan sebelum dan selama proses evaluasi merupakan persyaratan hingga diperoleh persetujuan. Tingkat interaksi akan bergantung pada level kompleksitas prosedur pengendalian UPRT yang diaplikasikan pada fasilitas pabrik.
2. Saat merancang strategi UPRT, kriteria minimum yang diharapkan dapat dipenuhi:
 - a. pengukuran *real time* dan pengendalian terhadap seluruh atribut material selama-proses dan parameter proses yang relevan seharusnya menjadi perkiraan yang akurat terhadap atribut produk jadi yang terkait;
 - b. kombinasi valid tentang relevansi pengkajian atribut material dan kontrol proses untuk menggantikan atribut uji produk jadi seharusnya ditetapkan berlandaskan bukti ilmiah mengacu pada pemahaman material, produk dan proses; dan
 - c. gabungan proses pengukuran (parameter proses dan atribut material) dan data pengujian lain yang diperoleh selama proses produksi seharusnya memberikan dasar yang tangguh untuk UPRT

dan keputusan pelulusan *batch*.

3. Strategi UPRT seharusnya diintegrasikan dan dikendalikan melalui kerangka Sistem Mutu Industri Farmasi. Hal ini seharusnya minimal mencakup referensi informasi sebagai berikut:
 - a. manajemen risiko mutu, termasuk kajian risiko terhadap seluruh proses yang terkait, dengan mengacu pada prinsip yang dijabarkan dalam Aneks 13 Manajemen Risiko Mutu;
 - b. program pengendalian perubahan;
 - c. strategi pengendalian;
 - d. program pelatihan personel yang spesifik;
 - e. kebijakan kualifikasi dan validasi;
 - f. sistem pengendalian penyimpangan/CAPA;
 - g. prosedur darurat apabila terjadi kegagalan sensor proses/peralatan; dan
 - h. pengkajian berkala/program evaluasi untuk mengukur efektivitas UPRT guna kesinambungan pemastian mutu produk.
4. Sejalan dengan prinsip yang dijabarkan dalam Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi dan Bab 12 Kualifikasi dan Validasi, program pengendalian perubahan merupakan bagian penting dari pendekatan uji pelulusan *real time*. Tiap perubahan yang berpotensi memberikan dampak pada produksi dan pengujian produk, atau status validasi fasilitas, sistem, peralatan, metode analisis atau proses, seharusnya dievaluasi risikonya terhadap mutu produk dan dampak terhadap reproduktibilitas proses produksi. Semua perubahan seharusnya dijustifikasi mengacu pada prinsip manajemen risiko mutu dan didokumentasikan. Setelah implementasi perubahan, seharusnya dilakukan evaluasi untuk menunjukkan tidak terjadi dampak yang tidak diinginkan atau berpotensi merusak mutu produk.
5. Strategi pengendalian seharusnya dirancang tidak hanya untuk memantau proses, namun juga untuk menjaga *state of control* dan memastikan bahwa produk dengan persyaratan mutu yang ditetapkan dapat diproduksi secara konsisten. Strategi pengendalian seharusnya menjabarkan dan menjustifikasi pengendalian selama-proses yang ditetapkan, atribut material, produk dan pemahaman parameter proses. Strategi pengendalian adalah dinamis dan mungkin dapat berubah sepanjang siklus hidup produk yang membutuhkan penggunaan manajemen risiko mutu baik pendekatan maupun pemahaman pengetahuannya. Strategi pengendalian seharusnya juga menjelaskan rencana pengambilan sampel dan kriteria penerimaan/penolakan.
6. Personel seharusnya mendapatkan pelatihan spesifik terkait teknologi, prinsip dan prosedur UPRT. Personel kunci seharusnya memiliki pengalaman, pengetahuan dan pemahaman terhadap produk dan proses yang memadai. Implementasi UPRT yang berhasil membutuhkan masukan dari lintas fungsi/tim multidisipliner dengan pengalaman

terkait topik spesifik, misal teknik, analisis, chemometric modelling atau statistik.

7. Bagian penting dari strategi UPRT adalah kebijakan kualifikasi dan validasi, dengan referensi tertentu mengacu pada metode analisis termutakhir. Perhatian khusus seharusnya difokuskan pada kualifikasi, validasi dan manajemen metode analisis *in-line* dan *on-line*, melalui penempatan sampling probe di dalam peralatan produksi.
8. Penyimpangan atau kegagalan proses seharusnya diinvestigasi secara mendalam dan tren negatif yang mengindikasikan perubahan *state of control* seharusnya ditindaklanjuti dengan tepat.
9. Pembelajaran berkesinambungan melalui pengumpulan dan analisis data terhadap siklus hidup produk merupakan hal yang penting dan seharusnya menjadi bagian dari Sistem Mutu Industri Farmasi. Observasi mungkin dapat dilakukan menggunakan teknologi mutakhir terhadap tren data tertentu yang merupakan bagian esensial dan melekat dari proses yang saat ini diterima. Industri Farmasi seharusnya mengevaluasi data secara saintifik, bila layak untuk dikonsultasikan ke Badan Pengawas Obat dan Makanan, untuk menetapkan bilamana tren tertentu menunjukkan peluang peningkatan dan/atau konsistensi mutu.
10. Apabila UPRT disetujui, pendekatan ini seharusnya secara rutin digunakan untuk pelulusan *batch*. Pada kejadian dengan kegagalan hasil UPRT atau tren menunjukkan kegagalan, pendekatan UPRT tidak bisa digantikan dengan pengujian produk akhir. Tiap kegagalan seharusnya diinvestigasi secara mendalam dan hasil investigasi dipertimbangkan dalam pengambilan keputusan untuk meluluskan *batch*, dan seharusnya memenuhi persyaratan izin edar dan CPOB. Tren kegagalan seharusnya ditindaklanjuti dengan memadai.
11. Atribut (misal keseragaman kandungan) yang tidak secara langsung dikontrol melalui UPRT yang disetujui seharusnya tetap tercantum dalam Sertifikat Analisis untuk setiap *batch*. Metode resmi untuk pengujian akhir produk seharusnya tetap tercantum dan hasilnya tertulis sebagai “Memenuhi Syarat Bila Diuji” dengan catatan “Dikontrol melalui UPRT yang Disetujui”.

PELULUSAN PARAMETRIS

12. Aneks ini merupakan standar untuk pelulusan parametris yang didefinisikan sebagai pelulusan suatu *batch* produk yang disterilisasi akhir berdasarkan kajian terhadap parameter pengendalian proses kritis dibandingkan persyaratan uji akhir produk untuk sterilitas. Eliminasi uji sterilitas hanya berlaku bila dapat dibuktikan bahwa semua kondisi proses sterilisasi tervalidasi yang ditetapkan sebelumnya telah dicapai.
13. Kemampuan uji sterilitas produk jadi terbatas untuk mendeteksi kontaminasi, mengingat hanya menggunakan sebagian kecil sampel untuk seluruh ukuran *batch*. Selain itu, media kultur mungkin hanya menstimulasi pertumbuhan beberapa mikroorganisme. Maka, uji sterilitas produk jadi hanya mampu mendeteksi kegagalan mayor dalam sistem pemastian sterilitas (misal, kesalahan yang menyebabkan kontaminasi sejumlah besar unit produk dan/atau kontaminasi oleh mikroorganisme spesifik yang pertumbuhannya didukung oleh media

yang dipakai). Sebaliknya, data yang dihasilkan dari pengawasan selama-proses (misal, pre-sterilisasi *bioburden* atau pemantauan lingkungan) dan dengan pemantauan terhadap parameter sterilisasi yang relevan dapat memberikan informasi yang lebih akurat untuk memastikan sterilitas produk.

14. Pelulusan parametris dapat disahkan apabila data produksi yang menunjukkan kebenaran proses pengolahan *batch* sudah cukup memberikan kepastian bahwa proses yang didesain dan divalidasi untuk memastikan sterilitas produk telah dilaksanakan dalam pembuatan *batch* tersebut. Pemeriksaan rutin terhadap sterilisator, perubahan, penyimpangan, aktivitas pemeliharaan berkala yang rutin maupun tidak terencana seharusnya dicatat, dievaluasi dan disetujui sebelum produk diluluskan.
15. Pelulusan parametris hanya dapat diberlakukan untuk produk yang disterilisasi akhir dalam wadah akhirnya, dengan menggunakan uap air, panas kering atau radiasi pengion (pelulusan dosimetri).
16. Industri Farmasi yang akan menerapkan pelulusan parametris seharusnya memiliki riwayat pemenuhan CPOB yang memuaskan dan program pemastian sterilitas yang andal dan menjamin kontrol proses serta pemahaman proses yang konsisten.
17. Program pemastian sterilitas seharusnya didokumentasikan dan minimal mencakup identifikasi dan pemantauan parameter proses kritis, pengembangan dan validasi siklus sterilisator, wadah/kemasan, validasi integritas, kontrol *bioburden*, program pemantauan lingkungan, pemisahan produk, peralatan, desain fasilitas dan pelayanan, program kualifikasi, program kalibrasi dan pemeliharaan, program pengendalian perubahan, pelatihan personel dan pendekatan manajemen risiko mutu.
18. Manajemen risiko merupakan persyaratan penting untuk pelulusan parametris dan seharusnya fokus pada mitigasi faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko kegagalan untuk mencapai dan menjaga sterilitas tiap unit pada tiap *batch*. Bila suatu produk atau proses baru dipertimbangkan untuk pelulusan parametris, maka kajian risiko seharusnya dilakukan selama pengembangan proses, termasuk evaluasi data produksi produk eksisting bila diperlukan. Bila produk atau proses eksisting dipertimbangkan, kajian risiko seharusnya mencakup evaluasi data historis yang berkaitan.
19. Dalam melakukan evaluasi pemenuhan persyaratan CPOB, seharusnya dipertimbangkan riwayat ketidaksterilan produk dan perbandingan hasil uji sterilitas dari produk terkait dengan produk lain yang diproduksi dengan sistem pemastian sterilitas yang sama.
20. Personel yang terlibat dalam pelulusan parametris seharusnya memiliki pengalaman dalam bidang berikut: mikrobiologi, pemastian sterilitas, teknik, produksi dan sterilisasi. Kualifikasi, pengalaman, kompetensi dan pelatihan seluruh personel yang terlibat dalam pelulusan parametris seharusnya didokumentasikan.
21. Segala perubahan yang dapat berdampak pada pemastian sterilitas seharusnya dicatat dalam sistem pengendalian perubahan dan dikaji oleh personel yang sesuai, terqualifikasi dan berpengalaman dalam

pemastian sterilitas, serta seharusnya disetujui oleh Pemastian Mutu.

22. Program pemantauan *bioburden* sebelum sterilisasi untuk produk dan komponen seharusnya dilakukan untuk mendukung pelulusan parametris. *Bioburden* seharusnya dilakukan untuk setiap *batch*. Lokasi pengambilan sampel untuk unit terisi sebelum sterilisasi seharusnya berdasarkan skenario terburuk dan mewakili setiap *batch*. Apabila ada organisme yang ditemukan selama uji *bioburden* maka seharusnya diidentifikasi untuk konfirmasi bahwa organisme tersebut bukan pembentuk spora yang lebih resisten selama proses sterilisasi.
23. *Bioburden* produk seharusnya diminimalkan dengan desain proses dan lingkungan produksi yang memadai, antara lain:
 - a. desain fasilitas dan peralatan yang baik dan memungkinkan pembersihan, desinfeksi dan sanitasi yang efektif;
 - b. ketersediaan prosedur pembersihan, desinfeksi dan sanitasi yang rinci dan efektif;
 - c. penggunaan filter retensi mikrob apabila memungkinkan;
 - d. ketersediaan prosedur dan petunjuk operasional yang mendukung hygiene personel dan pengendalian pakaian kerja yang memadai;
 - e. spesifikasi mikrobiologis yang memadai untuk bahan baku, bahan antara dan bahan pembantu proses (misal, gas).
24. Untuk produk cair atau secara mikrobiologis tidak stabil, jeda waktu antara pelarutan bahan awal, filtrasi larutan produk dan sterilisasi seharusnya ditetapkan untuk meminimalkan berkembangnya *bioburden* dan peningkatan endotoksin (bila memungkinkan).
25. Tidak boleh terjadi kemungkinan tercampur produk yang sudah dengan yang belum disterilkan. Pemastian tersebut dapat dilakukan dengan pemisahan secara fisik atau sistem elektronis yang tervalidasi.

PROSES STERILISASI

26. Kualifikasi dan validasi merupakan aktivitas kritis untuk menjamin bahwa peralatan yang digunakan untuk sterilisasi dapat memenuhi parameter siklus operasional secara konsisten dan alat ukur untuk memverifikasi proses sterilisasi.
27. Requalifikasi berkala peralatan dan revalidasi proses seharusnya direncanakan dan dijustifikasi sesuai dengan persyaratan yang tercantum pada Aneks 1 Pembuatan Produk Steril dan Bab 12 Kualifikasi dan Validasi.
28. Pengukuran yang memadai terhadap parameter proses kritis selama sterilisasi merupakan persyaratan penting dalam program pelulusan parametris. Standar yang digunakan untuk peralatan guna proses pengukuran seharusnya ditetapkan dan kalibrasi seharusnya mengacu pada standar nasional atau internasional.

29. Proses parameter kritis seharusnya tersedia, ditetapkan dan dilakukan reevaluasi berkala. Rentang pelaksanaan seharusnya dilakukan berdasarkan proses sterilisasi, kapabilitas proses, batas toleransi kalibrasi dan tingkat kekritisian parameter proses.
30. Pemantauan rutin alat sterilisasi seharusnya menunjukkan kondisi yang tervalidasi yang diperlukan untuk mencapai proses spesifik yang dibutuhkan pada setiap siklus. Proses kritis seharusnya dipantau spesifik selama fase sterilisasi.
31. Catatan sterilisasi seharusnya mencakup seluruh parameter proses kritis. Catatan sterilisasi seharusnya diperiksa oleh minimal dua sistem independen untuk membuktikan pemenuhan spesifikasi proses sterilisasi. Sistem ini dapat terdiri dari dua orang atau suatu sistem komputer tervalidasi dan satu orang.
32. Seluruh perbaikan dan modifikasi yang telah disetujui teknisi yang berpengalaman dalam bidang pemastian sterilitas dan mikrobiologis seharusnya dikonfirmasi sebelum pelulusan setiap *batch* produk.
33. Jika pelulusan parametris telah disetujui oleh Badan POM, keputusan untuk pelulusan atau penolakan *batch* seharusnya berdasarkan spesifikasi yang telah disetujui dan kajian terhadap data kontrol proses kritis. Ketidaksesuaian spesifikasi pelulusan parametris tidak dapat digantikan oleh uji sterilitas produk jadi yang memenuhi syarat.

GLOSARIUM

Atribut Mutu Kritis

Sifat dan karakteristik fisika, kimia, biologi maupun mikrobiologi yang seharusnya memenuhi batas, rentang atau distribusi yang sesuai untuk menjamin mutu produk yang diinginkan.

Parameter Proses Kritis

Parameter proses yang variabilitasnya memiliki dampak terhadap atribut mutu kritis, sehingga seharusnya dipantau atau dikendalikan untuk menjamin proses menghasilkan mutu yang dikehendaki.

Pelulusan Parametris

Salah satu bentuk dari uji pelulusan *real time*. Pelulusan parametris untuk produk yang dilakukan sterilisasi akhir berdasarkan kajian terhadap dokumentasi pemantauan proses (misalnya, suhu, tekanan, waktu sterilisasi akhir), dibandingkan hanya melakukan pengujian terhadap sejumlah sampel untuk atribut spesifik.

State of Control

Suatu kondisi yang meliputi serangkaian pengendalian yang secara konsisten dapat menjamin performa proses dan mutu produk yang berkesinambungan.

Strategi Pengendalian

Serangkaian pengendalian yang terencana, berdasarkan pemahaman terhadap

proses dan produk yang terkini guna memastikan performa proses dan mutu produk. Pengendalian dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait Bahan Obat dan material produk Obat serta komponen, kondisi operasional fasilitas dan peralatan, pengawasan selama-proses, spesifikasi produk jadi dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian.

Uji Pelulusan *Real Time*

Kapasitas untuk mengevaluasi dan memastikan mutu selama-proses dan/atau produk akhir berdasarkan data proses, yang secara spesifik mencakup gabungan valid dari atribut material yang diukur dan pengendalian proses.

ANEKS 13

MANAJEMEN RISIKO MUTU

PENDAHULUAN DAN RUANG LINGKUP APLIKASI

Aneks ini mengacu pada *ICH Q9* Manajemen Risiko Mutu dan memberi standar mengenai pendekatan sistematis terhadap Manajemen Risiko Mutu dan kemudahan bagi pemenuhan CPOB dan persyaratan mutu lain. Ini mencakup prinsip yang digunakan dan beberapa pilihan proses, metode dan perangkat yang dapat digunakan pada saat menerapkan pendekatan Manajemen Risiko Mutu secara formal. Acuan lebih lanjut terkait penerapan Manajemen Risiko Mutu untuk menjamin mutu produk dapat mengacu pada *WHO Guidelines on Quality Risk Management* atau standar internasional lain terkait.

PENDAHULUAN

1. Meskipun terdapat beberapa contoh penggunaan Manajemen Risiko Mutu di Industri Farmasi saat ini, namun terbatas dan tidak mewakili keseluruhan kontribusi yang dapat diberikan manajemen risiko. Selain itu, bahwa sistem mutu adalah penting telah diakui oleh Industri Farmasi dan terbukti bahwa Manajemen Risiko Mutu merupakan komponen yang berharga dalam suatu sistem mutu yang efektif.
2. Secara umum telah dipahami bahwa risiko adalah kombinasi probabilitas terjadi kerusakan (pada kesehatan masyarakat) dan tingkat keparahan dari kerusakan tersebut. Namun demikian adalah sulit mencapai pemahaman bersama di antara berbagai pemangku kepentingan dalam mengaplikasi manajemen risiko, karena masing-masing pihak mungkin memiliki persepsi kerusakan potensial yang berbeda, memberikan nilai probabilitas yang berbeda dan tingkat keparahan yang berbeda bagi tiap kerusakan yang terjadi. Terkait dengan Obat, walaupun terdapat berbagai pemangku kepentingan, termasuk pasien dan praktisi kesehatan juga industri dan pemerintah, perlindungan terhadap pasien mutlak dipertimbangkan sebagai yang terpenting dalam pengelolaan risiko terhadap mutu produk.
3. Pada pembuatan dan penggunaan Obat termasuk komponennya, mengandung risiko pada tingkat yang berbeda. Risiko terhadap mutu hanyalah salah satu komponen dari keseluruhan risiko. Penting untuk dipahami bahwa mutu produk seharusnya dipertahankan selama siklus hidup produk agar atribut penting bagi mutu produk tetap konsisten dengan atribut yang digunakan dalam uji klinis. Suatu pendekatan Manajemen Risiko Mutu yang efektif dapat lebih menjamin mutu Obat yang tinggi untuk pasien melalui usaha proaktif dalam mengidentifikasi dan mengendalikan potensi terjadinya masalah mutu selama pengembangan dan pembuatan. Selain itu, penggunaan Manajemen Risiko Mutu dapat membuat pengambilan keputusan yang lebih baik bila terjadi masalah mutu. Manajemen Risiko Mutu yang efektif dapat memfasilitasi pengambilan keputusan yang lebih baik dengan informasi yang lebih lengkap. Hal tersebut dapat meningkatkan keyakinan Badan Pengawas Obat dan Makanan akan kemampuan perusahaan dalam menangani potensi risiko, sehingga dapat bermanfaat pada tingkat dan rentang pengawasan Badan Pengawas Obat dan Makanan.

4. Tujuan standar ini adalah memberikan metode pendekatan sistematis pada Manajemen Risiko Mutu dan berfungsi sebagai fondasi atau sumber dokumen yang independen dari dokumen *ICH Quality* yang lain, namun di lain pihak mendukung dokumen tersebut. Manajemen Risiko Mutu juga melengkapi *quality practices*, persyaratan, standar, dan standar mutu yang ada di lingkungan Industri Farmasi dan Badan Pengawas Obat dan Makanan. Standar 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 Pengawas Obat dan Makanan maupun industri, terkait mutu bahan aktif Obat dan Obat selama siklus-hidup produk.
standar ini tidak dimaksudkan untuk membuat tuntutan baru di luar persyaratan yang berlaku.
5. Tidak selalu perlu dan tepat menggunakan proses manajemen risiko yang formal (menggunakan metode yang telah diketahui dan/atau prosedur internal seperti prosedur tetap). Penggunaan proses manajemen risiko informal (menggunakan metode empiris dan/atau prosedur internal) juga bisa dipertimbangkan untuk diterima.
6. Penggunaan Manajemen Risiko Mutu yang tepat dapat memberi kemudahan namun tidak meniadakan kewajiban industri untuk memenuhi persyaratan sesuai peraturan yang ditetapkan dan tidak dapat menggantikan komunikasi yang diperlukan antara industri dan Badan Pengawas Obat dan Makanan.

RUANG LINGKUP

7. Standar ini menyediakan prinsip dan beberapa contoh perangkat untuk mengkaji risiko mutu yang dapat diterapkan pada berbagai aspek berbeda pada mutu Obat.
Aspek tersebut mencakup pengembangan, proses pembuatan, distribusi, inspeksi dan pendaftaran/pengkajian proses yang mencakup siklus hidup bahan aktif Obat, produk jadi, produk biologi dan produk bioteknologi (termasuk penggunaan bahan awal, pelarut, eksipien, bahan pengemas dan label produk jadi, produk biologi dan produk bioteknologi).

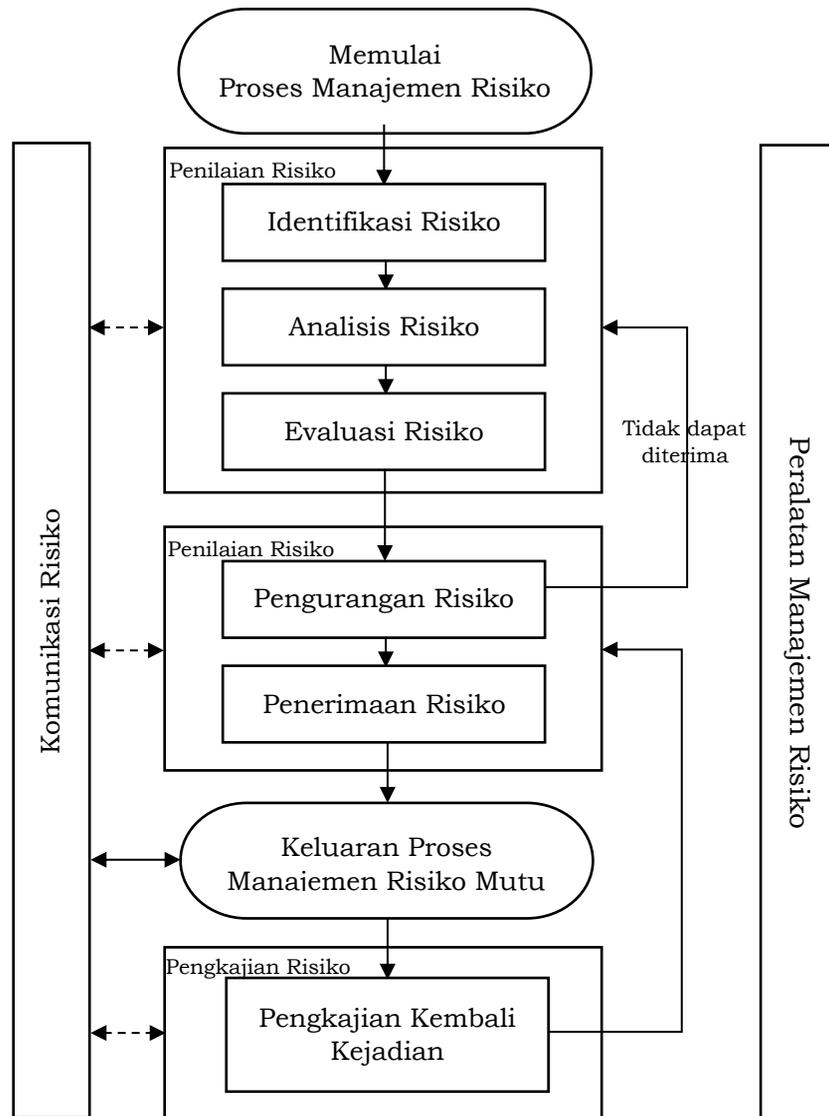
PRINSIP MANAJEMEN RISIKO MUTU

8. Dua prinsip utama dalam Manajemen Risiko Mutu adalah:
 - a. evaluasi risiko terhadap mutu seharusnya berdasarkan pengetahuan ilmiah dan dikaitkan dengan perlindungan pasien sebagai tujuan akhir; dan
 - b. tingkat usaha, formalitas, dan dokumentasi pengkajian risiko mutu seharusnya setara dengan tingkat risiko yang ditimbulkan.

PROSES UMUM MANAJEMEN RISIKO MUTU

9. Manajemen Risiko Mutu adalah proses sistematis untuk menilai, mengendalikan, mengomunikasikan, dan mengkaji risiko terhadap mutu Obat sepanjang siklus-hidup. Model untuk Manajemen Risiko Mutu

diuraikan dalam diagram (Gambar 1). Model lain dapat digunakan. Penekanan pada tiap komponen diagram mungkin berbeda pada satu kasus dengan kasus lain, tetapi proses yang tangguh akan menyatukan pertimbangan semua elemen pada tingkat yang rinci setara dengan risiko yang spesifik.



Gambar 1

10. Simpul pengambilan keputusan tidak ditunjukkan dalam diagram di atas karena keputusan dapat terjadi pada tahap manapun di dalam proses. Keputusan dapat kembali ke langkah sebelumnya dan mencari informasi lebih jauh, untuk menyesuaikan pengkajian model risiko atau bahkan mengakhiri proses manajemen risiko berdasarkan informasi yang menunjang suatu keputusan. Catatan: “tidak dapat diterima” dalam diagram alur tidak hanya mengacu pada persyaratan peraturan, perundang-undangan atau regulasi, tetapi juga terhadap kebutuhan untuk meninjau kembali proses penilaian risiko.

Tanggung Jawab

11. Aktivitas Manajemen Risiko Mutu biasanya, tetapi tidak selalu, dilakukan oleh tim interdisipliner. Ketika tim dibentuk, seharusnya disertakan tenaga ahli dari bidang yang sesuai (misal unit mutu, pengembangan bisnis, teknik, registrasi, produksi, penjualan dan pemasaran, bidang legal, statistik dan klinis) sebagai tambahan terhadap

individu yang mempunyai pengetahuan tentang proses Manajemen Risiko Mutu.

12. Pengambil keputusan seharusnya:
 - a. bertanggung jawab untuk mengoordinasi Manajemen Risiko Mutu lintas fungsi dan departemen yang berbeda dalam organisasi mereka; dan
 - b. memastikan bahwa proses Manajemen Risiko Mutu telah ditetapkan, dijabarkan dan dikaji dan memiliki sumber daya yang layak dan cukup.

Memulai Proses Manajemen Risiko Mutu

13. Manajemen Risiko Mutu seharusnya mencakup proses sistematis yang dirancang untuk mengoordinasi, memfasilitasi dan memperbaiki pengambilan keputusan secara ilmiah terkait risiko. Langkah yang mungkin digunakan untuk memulai dan merencanakan proses Manajemen Risiko Mutu mencakup hal berikut:
 - a. tetapkan masalah dan/atau risiko yang dipersoalkan, termasuk asumsi terkait yang mengidentifikasi potensi risiko;
 - b. kumpulkan latar belakang informasi dan/atau data potensi bahaya, kerusakan atau dampak pada kesehatan manusia yang relevan untuk penilaian risiko;
 - c. tentukan pemimpin dan sumber daya yang diperlukan;
 - d. tetapkan tenggang waktu, hasil yang akan dilaporkan dan tingkat pengambilan keputusan yang layak untuk proses manajemen risiko.

Penilaian Risiko

14. Penilaian risiko terdiri dari identifikasi bahaya, dan analisis serta evaluasi risiko terkait dengan paparan bahaya (seperti yang dijelaskan di bawah ini). Penilaian risiko mutu dimulai dengan uraian jelas penetapan masalah atau risiko yang dipersoalkan. Ketika risiko yang dimaksud telah ditetapkan dengan baik, perangkat manajemen risiko yang layak dan jenis informasi yang diperlukan untuk menjelaskan risiko yang dipersoalkan lebih mudah teridentifikasi. Sebagai bantuan untuk menetapkan risiko secara jelas pada penilaian risiko, berikut ini tiga pertanyaan dasar yang dapat dipakai:
 - a. apa yang mungkin salah?
 - b. seberapa besar probabilitas menjadi salah?
 - c. apa konsekuensinya (tingkat keparahan)?
15. Identifikasi risiko adalah informasi yang digunakan secara sistematis untuk mengidentifikasi bahaya menyangkut risiko yang dipersoalkan atau deskripsi masalah. Informasi terdiri dari riwayat data, analisis secara teoritis, opini yang ada dan pertimbangan pemangku kepentingan. Identifikasi risiko dengan mengajukan pertanyaan “Apa yang mungkin

salah?”, termasuk mengidentifikasi kemungkinan konsekuensi. Hal ini merupakan dasar untuk langkah selanjutnya dalam proses Manajemen Risiko Mutu.

16. Analisis risiko adalah estimasi terhadap risiko terkait bahaya yang diidentifikasi. Hal tersebut merupakan proses kualitatif atau kuantitatif dari kaitan antara kemungkinan kejadian dan tingkat keparahan kerusakan. Dalam beberapa perangkat manajemen risiko, kemampuan mendeteksi kerusakan juga faktor dalam mengestimasi risiko.
17. Evaluasi risiko membandingkan risiko yang sudah diidentifikasi dan dianalisis terhadap kriteria risiko yang ditentukan. Evaluasi risiko mempertimbangkan kekuatan bukti dari tiga pertanyaan dasar di atas.
18. Dalam melakukan penilaian risiko yang efektif, ketangguhan data sangat penting karena hal tersebut menentukan mutu keluaran. Pengungkapan asumsi dan sumber yang layak atas ketidakpastian akan menambah kepercayaan terhadap keluaran dan/atau membantu mengidentifikasi keterbatasannya.
Ketidakpastian disebabkan oleh kombinasi dari pengetahuan yang tidak lengkap tentang proses dan variabilitas baik yang terduga maupun yang tidak terduga.
Sumber yang khas atas ketidakpastian termasuk kesenjangan dalam pengetahuan ilmu kefarmasian dan pemahaman proses, sumber kerusakan (misal: kegagalan proses, sumber variabilitas) dan probabilitas pendeteksian masalah.
19. Keluaran penilaian risiko dapat berupa perkiraan kuantitatif risiko ataupun deskripsi kualitatif tentang rentang risiko. Jika risiko diungkapkan secara kuantitatif, gunakan probabilitas numeris. Sebagai alternatif, risiko dapat diungkapkan menggunakan pendeskripsi kualitatif, seperti “tinggi”, “sedang” atau “rendah”, yang seharusnya didefinisikan serinci mungkin. Kadang-kadang sebuah skor risiko digunakan untuk menetapkan lebih lanjut pendeskripsi peringkat risiko. Dalam penilaian risiko secara kuantitatif, estimasi risiko memberikan kemungkinan konsekuensi spesifik, dengan menetapkan sebelumnya kondisi yang akan menimbulkan risiko. Jadi, perkiraan risiko secara kuantitatif berguna untuk konsekuensi tertentu pada suatu waktu.
Cara lain, beberapa perangkat manajemen risiko menggunakan sebuah pengukuran risiko relatif untuk menggabungkan tingkat yang berjenjang dari tingkat keparahan dan probabilitas ke dalam perkiraan risiko relatif secara keseluruhan. Tahap antara dalam proses pemberian skor terkadang dapat menggunakan estimasi risiko kuantitatif.

Pengendalian Risiko

20. Pengendalian risiko mencakup pengambilan keputusan untuk mengurangi dan/atau menerima risiko. Tujuan pengendalian risiko adalah untuk mengurangi risiko sampai batas yang dapat diterima. Tingkat usaha yang digunakan untuk mengendalikan risiko seharusnya sebanding dengan signifikansi risiko. Pembuat keputusan mungkin menggunakan proses yang berbeda, termasuk analisis keuntungan-biaya, untuk memahami tingkat yang optimal terhadap pengendalian risiko.

21. Pengendalian risiko terfokus pada pertanyaan di bawah ini:
- apakah risiko tersebut melebihi tingkat yang dapat diterima?
 - apa yang dapat dilakukan untuk mengurangi atau menghilangkan risiko?
 - apa keseimbangan yang layak antara keuntungan, risiko dan sumber daya?
 - apakah muncul risiko baru sebagai hasil identifikasi risiko yang sedang dikendalikan?
22. Pengurangan risiko fokus pada proses mitigasi atau menghindarkan risiko mutu bila melampaui tingkat yang ditetapkan (dapat diterima) (lihat Gambar 1). Pengurangan risiko mungkin termasuk tindakan yang diambil untuk memitigasi tingkat keparahan dan probabilitas kerusakan. Proses yang memperbaiki kemampuan mendeteksi bahaya serta risiko mutu mungkin dapat juga digunakan sebagai bagian dari strategi untuk mengendalikan risiko. Implementasi tindakan pengurangan risiko dapat memunculkan risiko baru ke dalam sistem atau meningkatkan signifikansi risiko lain yang ada. Karena itu, mungkin perlu meninjau ulang penilaian risiko untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi perubahan yang mungkin terjadi setelah penerapan proses pengurangan risiko.
23. Penerimaan risiko adalah suatu keputusan untuk menerima risiko. Penerimaan risiko dapat menjadi sebuah keputusan formal untuk menerima sisa risiko atau hal tersebut dapat menjadi keputusan pasif dimana sisa risiko tidak ditetapkan. Bagi beberapa tipe kerusakan, bahkan penerapan Manajemen Risiko Mutu terbaik pun mungkin tidak dapat menghilangkan risiko secara keseluruhan. Dalam keadaan seperti ini, mungkin dapat disetujui bahwa strategi Manajemen Risiko Mutu yang sesuai telah diterapkan dan risiko mutu tersebut dikurangi sampai pada suatu tingkat tertentu (yang dapat diterima). Tingkat (tertentu) yang dapat diterima ini akan bergantung pada berbagai parameter dan seharusnya diputuskan berdasarkan kasus per kasus.

Komunikasi Risiko

24. Komunikasi risiko adalah proses berbagi informasi tentang risiko dan manajemen risiko antara pembuat keputusan dan pihak lain. Pihak terkait dapat mengomunikasikan pada tingkat mana saja dari proses manajemen mutu (lihat Gambar 1: garis putus-putus). Keluaran/hasil akhir proses Manajemen Risiko Mutu seharusnya dikomunikasikan dengan benar dan didokumentasikan (lihat Gambar 1: garis penuh). Komunikasi mungkin melibatkan pihak yang berkepentingan; misal, Badan Pengawas Obat dan Makanan dan industri, industri dan pasien, internal perusahaan, internal industri atau internal Badan Pengawas Obat dan Makanan, dll.
- Cakupan informasi mungkin terkait dengan keberadaan, sifat, bentuk, probabilitas, tingkat keparahan, tingkat penerimaan, pengendalian, perlakuan, kemampuan mendeteksi atau aspek risiko lain terhadap mutu. Komunikasi tidak perlu dilakukan untuk masing-masing dan tiap penerimaan risiko. Komunikasi antara industri dan Badan Pengawas Obat dan Makanan terkait keputusan Manajemen Risiko Mutu mungkin

dilaksanakan melalui jalur yang ada seperti yang ditetapkan dalam regulasi dan standar.

Pengkajian Risiko

25. Manajemen risiko seharusnya menjadi bagian dari proses manajemen mutu yang berkesinambungan. Seharusnya diterapkan mekanisme untuk mengkaji atau memantau kejadian.
26. Keluaran/hasil proses manajemen risiko seharusnya dikaji untuk memperhitungkan pengetahuan dan pengalaman baru. Ketika proses Manajemen Risiko Mutu telah dimulai, proses tersebut seharusnya dilanjutkan untuk digunakan dalam kejadian yang mungkin memberi dampak pada keputusan awal Manajemen Risiko Mutu, baik kejadian tersebut direncanakan (misal, hasil pengkajian produk, inspeksi, audit, pengendalian perubahan) maupun yang tidak direncanakan (misal, akar masalah dari investigasi kegagalan, penarikan Obat). Frekuensi pengkajian seharusnya didasarkan pada tingkat risiko. Pengkajian risiko dapat termasuk mempertimbangkan kembali keputusan penerimaan risiko.

METODOLOGI MANAJEMEN RISIKO

27. Manajemen Risiko Mutu mendukung pendekatan secara ilmiah dan praktis dalam pengambilan keputusan. Pendekatan ini menyediakan metode terdokumentasi, transparan, serta keberulangan dalam menyelesaikan langkah proses Manajemen Risiko Mutu berdasarkan pengetahuan terkini tentang penilaian probabilitas, tingkat keparahan dan kadang-kadang kemampuan mendeteksi risiko.
28. Secara tradisional, risiko mutu telah dinilai dan dikelola melalui berbagai cara yang informal (empiris dan/atau prosedur internal) berdasarkan misal, kumpulan data observasi, tren, dan informasi lain. Pendekatan seperti ini selalu memberikan informasi berguna yang dapat mendukung isu seperti penanganan keluhan, cacat mutu, penyimpangan dan alokasi sumber daya. Pendekatan seperti ini selalu memberikan informasi berguna yang dapat mendukung isu seperti penanganan keluhan, cacat mutu, penyimpangan dan alokasi sumber daya.
29. Di samping itu, Industri Farmasi dan Badan Pengawas Obat dan Makanan 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:

- a. metode dasar manajemen risiko (*flowcharts, check sheets, dll*);
- b. *Failure Mode Effects Analysis* (FMEA);
- c. *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* (FMECA);
- d. *Fault Tree Analysis* (FTA);
- e. *Hazard Analysis and Critical Control Points* (HACCP);

- f. *Hazard Operability Analysis* (HAZOP);
 - g. *Preliminary Hazard Analysis* (PHA);
 - h. penyaringan dan pemberian skala (pemeringkatan) risiko;
 - i. perangkat statistik pendukung.
30. Perangkat tersebut mungkin sesuai untuk digunakan di area tertentu yang berhubungan dengan mutu bahan aktif Obat dan Obat. Metode Manajemen Risiko Mutu dan perangkat statistik pendukung dapat digunakan secara kombinasi (misal, Penilaian Risiko Probabilistik). Pemakaian gabungan memberikan fleksibilitas yang dapat memfasilitasi penerapan prinsip Manajemen Risiko Mutu.
31. Tingkat keketatan dan formalitas Manajemen Risiko Mutu seharusnya 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 PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

32. Manajemen Risiko Mutu adalah suatu proses yang menunjang pengambilan keputusan praktis dan berdasarkan kajian ilmiah bila diintegrasikan ke dalam sistem mutu. Seperti yang telah diuraikan pada Pendahuluan, penggunaan Manajemen Risiko Mutu yang tepat tidak meniadakan keharusan industri untuk mematuhi persyaratan Badan Pengawas Obat dan Makanan. Namun, Manajemen Risiko Mutu yang efektif dapat memfasilitasi keputusan yang lebih baik dan lebih informatif, lebih meyakinkan Badan Pengawas Obat dan Makanan bahwa industri mampu mengelola risiko potensial dan dapat memengaruhi tingkat dan jangkauan pengawasan langsung Badan Pengawas Obat dan Makanan. Sebagai tambahan, Manajemen Risiko Mutu dapat memfasilitasi penggunaan sumber daya yang lebih baik oleh semua pihak.
33. Pelatihan personel industri dan Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam proses Manajemen Risiko Mutu menunjang pengertian yang lebih baik terhadap proses pengambilan keputusan serta membangun kepercayaan diri dalam memberikan keluaran Manajemen Risiko Mutu.
34. Manajemen Risiko Mutu seharusnya diintegrasikan ke dalam kegiatan yang dilakukan sekarang dan didokumentasikan secara tepat.
35. Contoh penggunaan untuk industri dan Badan Pengawas Obat dan Makanan yaitu Manajemen Mutu.
36. Beberapa contoh penggunaan untuk kegiatan dan aktifitas industri:
- a. pengembangan;
 - b. fasilitas, peralatan dan sarana penunjang;
 - c. pengelolaan material;
 - d. produksi;

- e. pengujian di laboratorium dan uji stabilitas;
- f. pengemasan dan pelabelan.

37. Contoh penggunaan untuk fungsi pengawasan Badan Pengawas Obat dan Makanan yaitu aktifitas inspeksi dan penilaian.

GLOSARIUM

Analisis Risiko

Estimasi terhadap risiko dikaitkan dengan bahaya yang telah diidentifikasi.

Bahaya

Sumber potensial dari kerusakan.

Evaluasi Risiko

Perbandingan risiko yang telah diestimasi untuk memberikan kriteria risiko menggunakan skala kuantitatif atau kualitatif untuk menetapkan signifikansi risiko.

Identifikasi Risiko

Penggunaan informasi secara sistematis untuk mengidentifikasi potensi sumber kerusakan (bahaya) dengan mengacu pada risiko yang dipertanyakan atau deskripsi permasalahan.

Kemampuan Mendeteksi

Kemampuan untuk mendapatkan atau menentukan keberadaan maupun fakta dari bahaya.

Kerusakan

Kerusakan terhadap kesehatan, termasuk kerusakan yang dapat terjadi dari hilangnya mutu produk atau ketersediaan produk.

Komunikasi Risiko

Berbagi informasi mengenai risiko dan manajemen risiko antara pembuat kebijakan dan pemangku kepentingan lainnya.

Manajemen Risiko

Aplikasi sistematis dari kebijakan, prosedur dan penerapan manajemen mutu dalam kegiatan penilaian, pengendalian, komunikasi dan pengkajian risiko.

Manajemen Risiko Mutu

Suatu proses sistematis untuk penilaian, pengendalian, komunikasi dan pengkajian risiko terhadap mutu produk Obat meliputi siklus-hidup produk.

Penerimaan Risiko

Keputusan untuk menerima risiko.

Penilaian Risiko

Suatu proses sistematis dalam penyusunan informasi untuk mendukung keputusan risiko yang dibuat dalam proses manajemen risiko. Hal tersebut terdiri dari identifikasi bahaya, analisis dan evaluasi risiko yang dikaitkan dengan paparan terhadap bahaya tersebut.

Pengambil Keputusan

Seseorang dengan kompetensi dan otoritas yang mampu membuat keputusan manajemen risiko mutu yang sesuai dan tepat waktu.

Pengendalian Risiko

Tindakan yang mengimplementasikan keputusan manajemen risiko.

Pengkajian Risiko

Kajian atau pemantauan terhadap keluaran/hasil proses manajemen risiko dengan mempertimbangkan (bila sesuai) pengetahuan dan pengalaman baru terkait risiko.

Pengurangan Risiko

Tindakan yang diambil untuk mengurangi probabilitas terjadinya kerusakan dan tingkat keparahan dari kerusakan tersebut.

Pemangku Kepentingan

Pihak, kelompok atau organisasi tertentu yang dapat memengaruhi, dipengaruhi, atau menilai bahwa dirinya sendiri dapat terpengaruh oleh risiko. Pembuat kebijakan dapat pula sebagai pemangku kepentingan. Dalam standar ini, pemangku kepentingan primer adalah pasien, tenaga pelayanan kesehatan, pemerintah dan industri.

Risiko

Kombinasi dari probabilitas dan terjadinya kerusakan, serta keparahan dari kerusakan tersebut.

Tingkat Keparahan

Suatu pengukuran dari konsekuensi suatu bahaya

ANEKS 14

KETENTUAN KHUSUS NARKOTIKA, PSIKOTROPIKA DAN PREKURSOR FARMASI

RUANG LINGKUP

Ketentuan khusus narkotika, psikotropika dan prekursor farmasi dalam aneks ini merupakan ketentuan yang harus dipenuhi dalam kegiatan pembuatan narkotika, psikotropika dan prekursor farmasi. Narkotika, psikotropika dan prekursor farmasi yang dimaksud dalam pedoman ini meliputi Bahan Obat, produk antara, produk ruahan dan produk jadi.

PRINSIP

Aneks ini dimaksudkan untuk memberikan standar bagi Industri Farmasi dalam melakukan pengelolaan narkotika, psikotropika dan prekursor farmasi mulai dari pengadaan, penyimpanan, produksi, pengawasan mutu, kegiatan alih daya, penyaluran/pengiriman, dan pemusnahan untuk mencegah terjadinya penyimpangan dan/atau kehilangan narkotika, psikotropika dan prekursor farmasi dari jalur resmi. Penerapan aneks ini tidak berdiri sendiri tetapi diterapkan bersama dengan bab-bab dan aneks lain yang relevan dalam standar CPOB dan peraturan perundang-undangan yang mengatur tentang narkotika, psikotropika dan prekursor farmasi.

PENGADAAN

Pengadaan

1. Pengadaan narkotika, psikotropika dan prekursor farmasi dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
2. Pengadaan narkotika, psikotropika dan prekursor farmasi dari pemasok yang sudah disetujui sesuai dengan Bab 5 Produksi terkait ketentuan bahan awal harus dilengkapi dengan surat pesanan dengan format sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
3. Surat pesanan narkotika hanya dapat digunakan untuk 1 (satu) jenis narkotika.
4. Surat pesanan psikotropika atau prekursor farmasi dibuat terpisah dari pesanan produk lain dan dapat digunakan untuk 1 (satu) atau beberapa jenis psikotropika atau prekursor farmasi.
5. Apabila surat pesanan dibuat secara manual, surat pesanan harus:
 - a. asli dan dibuat sekurang-kurangnya rangkap 3 (tiga) serta tidak dibenarkan dalam bentuk faksimili dan fotokopi. Dua rangkap surat pesanan diserahkan kepada pemasok dan 1 (satu) rangkap sebagai arsip; Dua rangkap yang diserahkan kepada pemasok digunakan untuk arsip di pemasok dan untuk kelengkapan dokumen pengiriman.
 - b. ditandatangani oleh Apoteker Penanggung Jawab Produksi, dilengkapi dengan nama jelas, dan nomor Surat Izin Praktik Apoteker (SIPA) sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan;

- c. mencantumkan nama sarana sesuai izin (disertai nomor izin) dan alamat lengkap (termasuk nomor telepon/faksimili bila ada) dan stempel sarana;
 - d. mencantumkan nama pemasok beserta alamat lengkap;
 - e. mencantumkan nama, bentuk dan kekuatan sediaan, jumlah (dalam bentuk angka dan huruf), besar dan jenis kemasan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang dipesan;
 - f. diberikan nomor urut dan tanggal penulisan yang jelas; dan
 - g. sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan;
6. Surat pesanan dapat dibuat secara sistem elektronik dengan ketentuan sebagai berikut:
- a. Sistem elektronik harus bisa menjamin otoritas penggunaan sistem hanya oleh Apoteker Penanggung Jawab Produksi, mencantumkan nama Industri Farmasi sesuai izin (disertai nomor izin) dan alamat lengkap (termasuk nomor telepon/faksimili bila ada);
 - b. Ditandatangani secara elektronik oleh Apoteker Penanggung Jawab Produksi. Tanda tangan elektronik tersebut harus dapat diverifikasi keabsahannya;
 - c. Mencantumkan nama pemasok;
 - d. Mencantumkan nama, bentuk dan kekuatan sediaan, jumlah (dalam bentuk angka dan huruf), besar dan jenis kemasan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang dipesan;
 - e. Mencantumkan nomor urut dan tanggal surat pesanan;
 - f. Sistem elektronik yang digunakan harus bisa menjamin ketertelusuran produk, sekurang-kurangnya dalam batas waktu 5 (lima) tahun terakhir;
 - g. Surat pesanan harus dapat ditunjukkan dan dipertanggungjawabkan kebenarannya pada saat pemeriksaan, baik oleh pihak yang menerbitkan surat pesanan maupun pihak yang menerima surat pesanan;
 - h. Harus tersedia sistem *backup* data secara elektronik;
 - i. Sistem elektronik harus memudahkan dalam evaluasi dan penarikan data pada saat dibutuhkan oleh pihak yang menerbitkan surat pesanan dan/atau oleh pihak yang menerima surat pesanan; dan
 - j. Pesanan secara elektronik yang dikirimkan harus dipastikan diterima oleh pemasok, yang dapat dibuktikan dengan pemberitahuan secara elektronik dari pihak pemasok bahwa pesanan dapat dilayani.
7. Surat pesanan manual (asli) harus diterima oleh pemasok selambat-lambatnya 7 (tujuh) hari setelah adanya pemberitahuan secara elektronik dari pihak pemasok kepada pemesan bahwa pesanan dapat dilayani

8. Surat Pesanan sebagaimana dimaksud hanya dapat berlaku untuk masing-masing narkotika, psikotropika, atau prekursor farmasi.
9. Narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang dimiliki oleh Industri Farmasi tidak boleh dipindahtangankan kepada Industri Farmasi atau pihak lain walaupun dalam satu grup kepemilikan.

Penerimaan

10. Pada saat penerimaan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi, harus dilakukan pemeriksaan fisik dan kesesuaian dokumen sesuai dengan ketentuan Bab 5 Produksi angka 5.24 dan 5.26.
11. Apabila pada pemeriksaan fisik dan kesesuaian dokumen terdapat kemasan termasuk segel dan penandaan yang rusak sehingga informasi tidak terbaca, terlepas, terbuka atau ketidaksesuaian dengan surat pesanan, harus dilakukan langkah-langkah sebagai berikut:
 - a. Narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi disimpan di area karantina dalam tempat penyimpanan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi.
 - b. Terhadap narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi tersebut harus segera diberikan keputusan oleh Apoteker Penanggung Jawab Pemastian Mutu mengenai status karantina setelah dilakukan pemeriksaan dan/atau investigasi.
12. Narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang diterima harus ditimbang segera setelah dilakukan pemeriksaan fisik dan kesesuaian dokumen, disaksikan oleh Apoteker Penanggung Jawab Produksi atau penanggung jawab gudang untuk memastikan kesesuaian berat (bruto). Hasil penimbangan harus dicatat dan didokumentasikan.
13. Terhadap narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang telah ditimbang dilakukan pengambilan sampel untuk keperluan pengawasan mutu dan sampel pertinggal. Jumlah sampel yang diambil harus sesuai dengan standar prosedur operasional pengambilan sampel. Penimbangan tersebut harus disaksikan sekurang-kurangnya oleh supervisor pengawasan mutu. Jumlah sampel yang diambil, sisa hasil pengujian, dan sampel pertinggal harus didokumentasikan dalam catatan stok dan catatan pengambilan sampel.

PENYIMPANAN

14. Narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi berupa bahan baku, produk antara dan produk ruahan baik yang masih dalam status karantina maupun yang sudah diluluskan, wajib disimpan di tempat penyimpanan khusus yang aman, terpisah, dan terkunci, serta berada dalam penguasaan Apoteker Penanggung Jawab atau petugas lain yang dikuasakan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan. Dalam kondisi tertentu penyimpanan dapat dilakukan di area/tempat penyimpanan lain dengan justifikasi berdasarkan prinsip Manajemen Risiko Mutu (MRM).
15. Penyimpanan tersebut harus diberi penandaan yang jelas dan mempunyai penanggung jawab yang ditunjuk.

16. Penyimpanan prekursor farmasi berupa produk jadi bersama dengan produk lain dilaksanakan berdasarkan analisis risiko terkait keamanan produk.
17. Terhadap narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi sebagai berikut:
 - a. narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang ditolak, rusak dan kedaluwarsa;
 - b. sampel pertinggal narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang kedaluwarsa;
 - c. narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi hasil dari pengembalian (produk kembalian) dan penarikan dari peredaran; dan
 - d. narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang dibatalkan persetujuan izin edarnya.

dilakukan pemisahan dari produk lainnya dan disimpan dengan aman serta terkunci selama proses investigasi dan/atau sebelum dimusnahkan serta diberi identitas yang jelas.

18. *Stock opname* untuk Bahan Obat dilakukan secara berkala paling sedikit 1 (satu) bulan sekali dan untuk produk antara, produk ruahan dan produk jadi dilakukan paling sedikit 6 (enam) bulan sekali.
19. Selisih stok yang ditemukan saat *stock opname* dicatat dan diinvestigasi untuk menentukan akar permasalahan serta tindakan perbaikan dan pencegahan yang perlu diambil serta dilaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan.
20. Dalam hal terjadi kehilangan dalam penyimpanan, harus diinvestigasi untuk menentukan akar permasalahan serta tindakan perbaikan dan pencegahan yang perlu diambil dan dilaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan dan aparat penegak hukum.
21. Akses personel ke gudang harus dibatasi untuk menghindari personel yang tidak berkepentingan.

PRODUKSI

Perencanaan Produksi

22. Perencanaan produksi narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi harus memperhatikan jeda waktu antara penimbangan, penyimpanan di ruang penyimpanan hasil timbang, dan kegiatan pengolahan.

Penimbangan-Penyerahan

23. Penimbangan dilakukan oleh personel yang berwenang sesuai dengan standar prosedur operasional atau sistem elektronik tervalidasi serta harus disaksikan orang kedua minimal oleh supervisor, jika diperlukan ruangan penimbangan dapat dilengkapi dengan *Closed Circuit Television* (CCTV).
24. Narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang telah ditimbang untuk keperluan produksi harus disimpan paling lama 7 (tujuh) hari sejak tanggal

penimbangan di area penyimpanan (*staging area*) dalam wadah terpisah, terkunci dan aman.

25. Harus tersedia personel khusus yang mendapatkan kewenangan untuk melakukan penanganan narkotika, psikotropika, dan prekursor farmasi sesuai dengan standar prosedur operasional yang telah ditetapkan.

Pengembalian

26. Sebelum disimpan, narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi sisa timbang harus ditimbang kembali dengan disaksikan minimal oleh supervisor untuk memastikan kebenaran berat sisa timbang.

Kegiatan Pengolahan

27. Sebelum dilakukan pencampuran, harus dilakukan verifikasi kesesuaian penimbangan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi oleh operator produksi disaksikan minimal oleh supervisor dan hasil penimbangan dicatat dalam catatan pengolahan *batch* untuk memastikan tidak ada diversifikasi dalam tahap tersebut.
28. Penambahan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi ke dalam campuran harus diketahui minimal oleh supervisor dan dicatat dalam catatan pengolahan *batch*.
29. Narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi berupa produk antara dan produk ruahan disimpan dengan aman (wadah dilengkapi dengan segel berkode, disimpan di ruangan yang terpisah dan terkunci, dan dilakukan pembatasan akses personel) di bawah tanggung jawab personel yang berwenang. Lama penyimpanan (*holding period*) ditetapkan berdasarkan hasil studi lama penyimpanan masing-masing produk antara dan produk ruahan yang disimpan.
30. Selama proses investigasi dan/atau sebelum dimusnahkan, sisa granul pencetakan/pengisian dari *table dies* dan debu hasil pencetakan/pengisian/*deduster* mesin cetak/*metal detector* khusus untuk mesin cetak/*filling dedicated* yang merupakan hasil dari kegiatan pengolahan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi dipisahkan dan disimpan di tempat yang aman dan terkunci.

Karantina dan Penyerahan Produk Jadi

31. Setiap pelulusan produk jadi yang mengandung narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi untuk didistribusikan harus didahului dengan pengkajian catatan pengolahan dan pengujian *batch* secara seksama oleh Apoteker Penanggung Jawab Pemastian Mutu untuk memastikan tidak ada diversifikasi dalam tiap tahap proses tersebut.

PENGAWASAN MUTU

32. Selama proses pembuatan berlangsung, sampel narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi (Bahan Obat, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi) yang akan dilakukan pengujian, diambil dan ditempatkan dalam wadah yang tersegel/terkunci, terpisah dari produk lain.

33. Sampel pertinggal dan/atau sampel pembanding (Bahan Obat dan produk jadi) disimpan di tempat terpisah, aman dan tersegel/terkunci sesuai batas waktu penyimpanan.
34. Selama proses investigasi dan/atau sebelum pemusnahan, sampel sisa pengujian dan sisa sampel pengujian pengawasan selama proses (*in process control*) dipisahkan dari sampel lain dan disimpan di tempat yang aman dan terkunci.

KEGIATAN ALIH DAYA

35. Kegiatan alih daya hanya dapat dilakukan untuk pembuatan psikotropika dan prekursor farmasi. Pembuatan narkotika tidak dapat dialihdayakan.
36. Selain harus memenuhi ketentuan dalam Bab 11 Kegiatan Alih Daya, harus pula diperhatikan hal-hal sebagai berikut:
 - a. Perjanjian kontrak harus menyebutkan dengan jelas lokasi penyimpanan psikotropika atau prekursor farmasi dan penanggung jawabnya.
 - b. Serah terima psikotropika atau prekursor farmasi harus diverifikasi oleh pemberi dan penerima kontrak dan disetujui oleh Apoteker Penanggung Jawab Pemastian Mutu kedua belah pihak.
 - c. Semua tahap pembuatan psikotropika atau prekursor farmasi berdasarkan kontrak harus mengikuti ketentuan yang tercantum dalam aneks ini, bab-bab dalam standar CPOB, dan aneks-aneks lain yang relevan.
37. Dalam kegiatan alih daya pembuatan psikotropika dan prekursor farmasi, bahan baku psikotropika dan prekursor farmasi yang digunakan dalam kegiatan alih daya harus bersumber dari pemberi kontrak.

PENGIRIMAN OBAT

Penerimaan Pesanan

38. Penyaluran narkotika oleh Industri Farmasi hanya dapat dilakukan kepada fasilitas resmi berupa pedagang besar farmasi dan instalasi farmasi pemerintah yang memiliki izin khusus menyalurkan narkotika.
39. Penyaluran psikotropika dan/atau prekursor farmasi hanya ditujukan kepada fasilitas resmi berupa pedagang besar farmasi dan instalasi farmasi pemerintah.
40. Hal-hal yang harus diperhatikan pada saat penerimaan surat pesanan sebagai berikut:
 - a. Surat pesanan harus terpisah dari pesanan Obat lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan;
 - b. Keabsahan surat pesanan meliputi keaslian surat pesanan, tanda tangan penanggung jawab, beserta nama lengkap dan nomor SIPA/SIPTTK, nomor dan tanggal surat pesanan, dan identitas fasilitas (antara lain nama dan alamat jelas, nomor telepon/faksimili, nomor izin fasilitas, dan stempel);

- c. Tujuan penggunaan untuk pengadaan rutin atau tender, jika untuk keperluan tender surat pesanan harus sesuai dengan dokumen kontrak/surat perjanjian kontrak;
 - d. Analisis tren pembelian dari pemesan mencakup kewajaran jumlah dan frekuensi pemesanan; dan
 - e. Masa berlaku *export licence* dari eksportir (untuk keperluan ekspor), jika ada.
41. Apabila pemesanan dilakukan secara elektronik (misalnya melalui email atau sistem elektronik) maka pengiriman Obat dilakukan setelah surat pesanan asli diterima.
42. Hal-hal yang harus diwaspadai dalam melayani pesanan pembeli:
- a. Pembeli datang langsung dengan pembayaran tunai (*cash and carry*);
 - b. Pembayaran secara tunai meskipun pesanan dalam jumlah besar;
 - c. Pesanan dalam jumlah besar dan berulang;
 - d. Pembeli menawarkan harga lebih tinggi untuk pengiriman segera;
 - e. Pembeli meminta pengiriman dengan kemasan yang tidak lazim;
 - f. Perusahaan pemesan tidak dapat menunjukkan izin.
43. Apabila ditemukan hal sebagaimana dimaksud pada angka 42, harus dilakukan investigasi terhadap kemungkinan diversifikasi. Hasil investigasi harus dicatat dan dilaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan.
44. Pesanan yang ditolak atau yang sebagian tidak dapat dilayani harus segera diberitahukan kepada pemesan dengan menerbitkan surat penolakan pesanan paling lama 7 (tujuh) hari kerja sejak surat pesanan diterima. Pada surat pesanan asli untuk pesanan yang ditolak harus diberi tanda pembatalan yang jelas.
45. Pesanan yang dapat dilayani, disahkan oleh Apoteker Penanggung Jawab Produksi atau apoteker lain yang diberi wewenang oleh Apoteker Penanggung Jawab Produksi dengan membubuhkan tanda tangan atau dengan sistem lain yang dapat dipertanggungjawabkan misal sistem elektronik yang tervalidasi.
46. Apoteker yang diberi wewenang sebagaimana dimaksud pada angka 45, harus memiliki kualifikasi yang memadai dan dibuat standar prosedur operasional.

Pengeluaran dari gudang

47. Setiap pengeluaran narkotika, psiktropika atau prekursor farmasi untuk dilakukan pengepakan harus dicatat dalam kartu stok dan disahkan dengan paraf kepala gudang, atau menggunakan sistem komputerisasi yang tervalidasi.

48. Sebelum dilakukan pengeluaran dari gudang, petugas yang ditunjuk (*checker*) atau kepala gudang harus melakukan pemeriksaan terhadap:
- kebenaran nama, jumlah, bentuk dan kekuatan sediaan, isi dan jenis kemasan;
 - nomor *batch*, tanggal kedaluwarsa;
 - kondisi kemasan termasuk penandaan dan segel dari narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi; dan
 - kelengkapan dan keabsahan dokumen serta kebenaran tujuan pengiriman.
49. Setelah dilakukan pemeriksaan sebagaimana dimaksud pada angka 48, kepala gudang dan Apoteker Penanggung Jawab Produksi atau apoteker lain yang diberi wewenang oleh Apoteker Penanggung Jawab Produksi menandatangani faktur penjualan dan/atau surat pengiriman barang.

Pengiriman

50. Setiap pengiriman narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi harus disertai dan dilengkapi dengan dokumen pengiriman yang sah, meliputi surat pesanan dan surat jalan atau surat pengantar/pengiriman barang atau faktur penjualan yang dikeluarkan oleh Industri Farmasi yang ditandatangani oleh kepala gudang dan Apoteker Penanggung Jawab Produksi atau apoteker lain yang diberi wewenang oleh Apoteker Penanggung Jawab Produksi.
51. Dokumen pengiriman harus terpisah dari dokumen pengiriman Obat lain.
52. Pengiriman narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi harus sesuai dengan alamat yang tercantum pada surat pesanan dan faktur penjualan.
53. Industri Farmasi wajib bertanggung jawab terhadap pengiriman narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi sampai diterima di tempat pemesan oleh penanggung jawab sarana, termasuk jika menggunakan jasa pihak ketiga/ekspedisi, dibuktikan dengan telah ditandatanganinya faktur penjualan dan/atau surat pengantar barang (nama, nomor SIPA, tanda tangan penanggung jawab, tanggal penerimaan, dan stempel sarana).
54. Penanggung jawab sarana adalah apoteker penanggung jawab di fasilitas distribusi tujuan pengiriman. Apabila pada saat pengiriman tidak dapat diterima oleh penanggung jawab, maka prekursor farmasi dapat diterima oleh apoteker lain yang memiliki SIPA di fasilitas tersebut, dan telah mendapat pendelegasian dari apoteker penanggung jawab. Pendelegasian dapat dibuktikan dengan dokumen pendelegasian.
55. Apabila menggunakan jasa pihak ketiga/ekspedisi:
- Harus dibuat kontrak tertulis antara pihak pengirim dengan jasa pihak ketiga/ekspedisi yang berbadan hukum;
 - Kontrak tertulis mengacu kepada standar Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB); dan

- c. Setiap kerusakan/kehilangan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi selama pengiriman menjadi tanggung jawab Industri Farmasi pengirim.
56. Dalam hal pengiriman dilakukan oleh pihak ketiga/ekspedisi maka harus dilengkapi dokumen serah terima antara Industri Farmasi dengan pihak ketiga/ekspedisi, paling sedikit mencantumkan nama dan alamat perusahaan ekspedisi serta tanda tangan dan nama lengkap petugas ekspedisi yang melakukan serah terima produk. Dokumen serah terima seharusnya tidak merinci informasi sebagaimana tertera dalam surat pesanan, surat pengiriman barang atau faktur penjualan.
57. Setiap narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang mengalami kerusakan selama pengiriman harus dicatat dalam bentuk berita acara dan dilaporkan oleh penanggung jawab Industri Farmasi segera kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan dengan tembusan UPT Badan Pengawas Obat dan Makanan setempat.
58. Dalam hal pengiriman dilakukan oleh pihak ketiga/ekspedisi, setiap narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang mengalami kerusakan selama pengiriman harus dicatat dalam bentuk berita acara dan dilaporkan segera kepada penanggung jawab Industri Farmasi. Selanjutnya hal tersebut dilaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan dengan tembusan UPT Badan Pengawas Obat dan Makanan setempat.
59. Setiap kehilangan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi selama pengiriman wajib dicatat dalam bentuk berita acara, dan dilaporkan segera oleh penanggung jawab Industri Farmasi kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan dengan tembusan UPT Badan Pengawas Obat dan Makanan paling lambat 5 (lima) hari kerja sejak tanggal kehilangan dilengkapi dengan berita acara kehilangan dan bukti laporan polisi. Kehilangan sebagaimana dimaksud harus diinvestigasi dalam bentuk *corrective action and preventive action* (CAPA) dan dilaporkan paling lambat 1 (satu) bulan sejak tanggal kehilangan.
60. Dalam hal pengiriman dilakukan oleh pihak ketiga/ekspedisi, setiap kehilangan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi wajib dicatat dalam bentuk berita acara dan dilaporkan segera kepada penanggung jawab Industri Farmasi. Selanjutnya hal tersebut segera dilaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan dengan tembusan UPT Badan Pengawas Obat dan Makanan paling lambat 5 (lima) hari kerja sejak tanggal kehilangan dilengkapi dengan berita acara kehilangan dan bukti laporan polisi. Kehilangan sebagaimana dimaksud harus diinvestigasi dalam bentuk CAPA dan dilaporkan paling lambat 1 (satu) bulan sejak tanggal kehilangan.

Ekspor

61. Ekspor narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi harus dilengkapi dengan dokumen Analisa Hasil Pengawasan (AHP) yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan dan Surat Persetujuan Ekspor (SPE) dari Kementerian Kesehatan dan dilaksanakan sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
62. Narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi berupa produk jadi yang diproduksi hanya untuk keperluan ekspor harus memiliki surat persetujuan Obat khusus ekspor dari Badan Pengawas Obat dan Makanan.

PRODUK KEMBALIAN

63. Penerimaan produk kembalian harus disertai surat pengembalian barang dari fasilitas distribusi dilengkapi salinan faktur penjualan dan/atau surat pengiriman barang.
64. Penanggung jawab yang ditunjuk harus melakukan verifikasi kesesuaian terhadap surat pengembalian barang dan salinan faktur penjualan dan/atau surat pengiriman barang.
65. Verifikasi meliputi nama produsen, nama produk, bentuk dan kekuatan sediaan, jumlah Obat, nomor *batch*, dan tanggal kedaluwarsa serta kondisi fisik kemasan Obat yang dikembalikan.
66. Obat kembalian harus dikarantina dan disimpan sebagaimana dimaksud pada angka 11.

PENARIKAN PRODUK

67. Selain memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada Bab 9 Keluhan dan Penarikan Produk, penarikan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi dari peredaran juga wajib sesuai dengan peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai penarikan dan pemusnahan Obat yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan keamanan, khasiat, mutu dan label.

PEMUSNAHAN

68. Pemusnahan dilaksanakan terhadap narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan untuk digunakan dalam proses produksi atau diedarkan dan sisa penggunaan.
69. Narkotika, psikotropika, atau prekursor Farmasi yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan sebagaimana dimaksud pada angka 68 dapat berupa:
 - a. narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang ditolak/rusak/kedaluwarsa;
 - b. sampel pertinggal narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang kedaluwarsa;
 - c. sisa granul pencetakan/pengisian dari *table dies*;
 - d. debu hasil pencetakan/pengisian/*deduster* mesin cetak/*metal detector* khusus untuk mesin cetak/*filling dedicated*;
 - e. sisa sampel pengujian;
 - f. sisa sampel hasil pengujian pengawasan selama proses (*in process control*);
 - g. produk kembalian/hasil penarikan;
 - h. narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang dibatalkan izin edarnya; dan

- i. hasil trial yang tidak terpakai.
- 70. Daftar inventaris narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang akan dimusnahkan harus tersedia, mencakup nama produsen, bentuk dan kekuatan sediaan, isi dan jenis kemasan, jumlah, nomor *batch*, dan tanggal kedaluwarsa serta alasan pemusnahan.
- 71. Narkotika, psikotropika, atau prekursor farmasi yang akan dimusnahkan harus dibuktikan dengan dokumen pendukung yang disetujui oleh Apoteker Penanggung Jawab Pemastian Mutu bahwa narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi yang dimusnahkan tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan untuk digunakan dalam proses produksi atau diedarkan.
- 72. Pelaksanaan pemusnahan harus dibuat dengan memperhatikan pencegahan diversi dan pencemaran lingkungan.
- 73. Kegiatan pemusnahan dilakukan oleh Apoteker Penanggung Jawab Produksi dan disaksikan oleh paling sedikit 2 (dua) petugas yang berwenang serta didokumentasikan dalam bentuk berita acara pemusnahan sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai peredaran, penyimpanan, pemusnahan dan pelaporan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi.
- 74. Tahapan atau tata cara pemusnahan narkotika, psikotropika, atau prekursor farmasi dilakukan sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai peredaran, penyimpanan, pemusnahan dan pelaporan narkotika, psikotropika atau prekursor farmasi.
- 75. Bila pemusnahan dilakukan oleh pihak ketiga, maka pihak ketiga termasuk bagian dari saksi selain pemilik Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor Farmasi dan saksi dari Dinas Kesehatan Provinsi dan/atau Balai POM.

DOKUMENTASI

- 76. Industri Farmasi wajib membuat dan menyimpan catatan serta mengirimkan laporan pengelolaan narkotika, psikotropika, atau prekursor farmasi sesuai dengan peraturan perundang-undangan.
- 77. Dokumen pengadaan dan penyaluran/pengiriman diarsipkan menjadi satu dengan surat pesanan sesuai nomor urut atau tanggal pengeluaran.
- 78. Jika dokumentasi dilakukan dengan menggunakan sistem elektronik, harus tersedia *back up* data dan standar prosedur operasional terkait penanganan sistem tersebut jika tidak berfungsi.
- 79. Dokumen pencatatan, dokumen penerimaan, dan dokumen penyaluran termasuk surat pesanan Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor Farmasi wajib disimpan dalam jangka waktu paling singkat 5 (lima) tahun dan mudah diperlihatkan pada saat pelaksanaan audit atau diminta oleh regulator.

INSPEKSI DIRI

- 80. Setiap Industri Farmasi pengelola narkotika, psikotropika, atau prekursor farmasi harus melakukan inspeksi diri untuk mengevaluasi semua tahap pengelolaan narkotika, psikotropika, atau prekursor farmasi sekaligus mendeteksi secara dini terjadinya diversi dan kehilangan.

81. Inspeksi diri dapat dilakukan bersama dengan pengelolaan Obat lainnya yang dibuat di Industri Farmasi yang bersangkutan.

GLOSARIUM

Analisa Hasil Pengawasan (AHP)

Analisa Hasil Pengawasan yang selanjutnya disingkat AHP adalah hasil evaluasi Badan Pengawas Obat dan Makanan terhadap rencana kebutuhan impor atau ekspor, realisasi produksi, dan/atau penggunaan Narkotika, Psikotropika atau Prekursor Farmasi, dan merupakan dasar penerbitan SPI atau SPE.

Importir Terdaftar Psikotropika (IT Psikotropika)

Pedagang besar farmasi yang mendapat izin untuk mengimpor psikotropika guna didistribusikan kepada Industri Farmasi dan lembaga ilmu pengetahuan sebagai pengguna akhir psikotropika sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Importir Terdaftar Prekursor Farmasi (IT Prekursor Farmasi)

Pedagang besar farmasi yang mendapat izin untuk mengimpor prekursor farmasi guna didistribusikan kepada Industri Farmasi dan lembaga ilmu pengetahuan sebagai pengguna akhir prekursor farmasi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Instalasi Sediaan Farmasi

Instalasi Sediaan Farmasi yang disebut juga Instalasi Farmasi Pemerintah, sarana yang digunakan untuk menyimpan dan menyalurkan sediaan farmasi dan alat kesehatan milik Pemerintah, baik Pemerintah Pusat maupun Pemerintah Daerah, yang dalam Undang-Undang mengenai Narkotika dan Psikotropika disebut Sarana Penyimpanan Sediaan Farmasi Pemerintah.

Narkotika

Zat atau Obat yang berasal dari tanaman atau bukan tanaman, baik sintetis maupun semi sintetis, yang dapat menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, hilangnya rasa, mengurangi sampai menghilangkan rasa nyeri, dan dapat menimbulkan ketergantungan, yang dibedakan ke dalam golongan-golongan sebagaimana terlampir dalam Undang-Undang tentang Narkotika.

Psikotropika

Zat/bahan baku atau Obat, baik alamiah maupun sintetis bukan narkotika, yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat yang menyebabkan perubahan khas pada aktivitas mental dan perilaku.

Prekursor Farmasi

Zat atau bahan pemula atau bahan kimia yang dapat digunakan sebagai bahan baku/penolong untuk keperluan proses produksi Industri Farmasi atau produk antara, produk ruahan, dan produk jadi yang mengandung ephedrine, pseudoephedrine, norephedrine/phenylpropanolamine, ergotamin, ergometrine, atau potasium permanganat.

Surat Persetujuan Ekspor (SPE)

Surat persetujuan untuk mengekspor narkotika, psikotropika dan/atau prekursor farmasi.

Surat Persetujuan Impor (SPI)

Surat persetujuan untuk mengimpor narkotika, psikotropika dan/atau prekursor farmasi.

GLOSARIUM

Atribut Mutu Kritis

Sifat dan karakteristik fisika, kimia, biologi maupun mikrobiologi yang seharusnya dalam batas, rentang atau distribusi yang disetujui untuk menjamin mutu produk yang diinginkan.

Audit Mutu

Suatu inspeksi dan penilaian independen terhadap seluruh atau sebagian dari sistem mutu dengan tujuan tertentu untuk meningkatkan sistem mutu tersebut.

Bahan

Istilah umum yang dipakai untuk menunjukkan bahan awal (bahan aktif Obat dan eksipien), reagensia, pelarut, bahan pembantu proses, produk antara, bahan pengemas dan bahan penandaan (label).

Bahan Simulasi

Material yang mendekati perkiraan fisik dan kimia, misal viskositas, ukuran partikel, pH, dll dari produk yang sedang divalidasi.

Bahan Aktif Obat (BAO)

Tiap bahan atau campuran bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan Obat akan menjadi zat aktif Obat tersebut.

Bahan tersebut bertujuan untuk menghasilkan khasiat farmakologi atau memberikan efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit, atau untuk memengaruhi struktur dan fungsi tubuh.

Bahan/Produk yang Dipulihkan

Sebagian atau seluruh bahan/produk dari *batch* sebelumnya yang memenuhi persyaratan mutu yang ditambahkan ke dalam *batch* lain pada tahap produksi tertentu.

Bahan Awal

Semua bahan, baik yang berkhasiat atau tidak berkhasiat, yang berubah atau tidak berubah, yang digunakan dalam pengolahan Obat walaupun tidak semua bahan tersebut akan tertinggal di dalam produk ruahan.

Bahan Pengemas

Tiap bahan, termasuk bahan cetak, yang digunakan dalam proses pengemasan Obat, tetapi tidak termasuk kemasan luar yang digunakan untuk transportasi atau keperluan pengiriman ke luar pabrik. Bahan pengemas disebut primer atau sekunder tergantung tujuan penggunaan apakah bersentuhan langsung dengan produk atau tidak.

Bahaya

Sumber yang berpotensi menimbulkan kerusakan (pada kesehatan).

Baku Kerja

Bahan aktif Obat dengan kualitas dan kemurnian yang telah ditetapkan dan dibuktikan dengan cara membandingkan terhadap Baku Pembanding Primer atau Sekunder, digunakan sebagai bahan pembanding untuk pengujian rutin di laboratorium misalnya untuk analisis *batch* 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.

Batch

Sejumlah Obat yang mempunyai sifat dan mutu yang seragam yang dihasilkan dalam satu siklus pembuatan atas suatu perintah pembuatan tertentu. Esensi suatu *batch* adalah homogenitasnya.

CPOB

Seluruh aspek dalam praktik yang ditetapkan yang secara kolektif menghasilkan produk akhir atau layanan yang secara konsisten memenuhi spesifikasi yang sesuai serta mengikuti peraturan nasional dan internasional.

Diluluskan atau Disetujui

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

Ditolak

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

Dokumentasi

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

Eksipien

Suatu bahan, bukan berupa zat aktif, yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran Obat (*drug delivery system*) untuk:

- a. membantu dalam memroses sistem pengantaran Obat selama pembuatan Obat tersebut;
- b. melindungi, mendukung atau meningkatkan stabilitas Obat, ketersediaan hayati (*bioavailability*), atau akseptabilitas pasien;
- c. membantu identifikasi produk; atau
- d. meningkatkan atribut lain yang berkaitan dengan keamanan dan efektifitas Obat selama penyimpanan atau penggunaan.

Hasil Nyata

Jumlah sebenarnya yang dihasilkan pada tiap tahap produksi Obat dari sejumlah tertentu bahan awal yang digunakan.

Hasil Standar

Jumlah yang telah ditetapkan oleh produsen yang hendaknya dicapai pada tiap tahap produksi suatu produk Obat tertentu.

Hasil Teoritis

Jumlah yang seharusnya dihasilkan pada tiap tahap produksi Obat tertentu, dihitung berdasarkan jumlah komponen yang digunakan, apabila tidak terjadi kehilangan atau kekeliruan selama produksi.

Higiene Perorangan

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

Inspeksi Diri

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

Izin Edar Obat

Dokumen legal yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan yang menetapkan komposisi dan formulasi rinci dari suatu produk serta spesifikasi farmakope atau spesifikasi lain yang diakui dari bahan-bahan yang digunakan dalam produk akhir, termasuk rincian pengemasan dan penandaan serta masa simpan dari produk tersebut.

Kalibrasi

Serangkaian tindakan pada kondisi tertentu untuk menentukan tingkat kesamaan nilai yang diperoleh dari sebuah alat atau sistem ukur, atau nilai yang direpresentasikan dari pengukuran bahan dan membandingkannya dengan nilai yang telah diketahui dari suatu acuan standar pada kondisi tertentu.

Kampanye

Rangkaian kegiatan secara berurutan yang bertujuan untuk mencapai suatu target; misal pembuatan beberapa *batch* dari suatu produk yang sama secara berurutan.

Karantina

Status bahan atau produk yang dipisahkan secara fisik atau dengan sistem tertentu yang efektif, sementara menunggu keputusan apakah diluluskan atau ditolak.

Keadaan Terkendali

Suatu keadaan dimana satu set pengendalian secara konsisten memberi pemastian kinerja proses dan mutu produk.

Kemasan Luar

Kemasan yang di dalamnya dimasukkan wadah yang langsung berisi Obat (wadah primer).

Kondisi Terburuk

Suatu kondisi atau kesatuan kondisi yang meliputi batas atas dan bawah dari proses dan kondisi kerja, yang tertuang dalam prosedur tetap yang memberikan kemungkinan kegagalan pada produk atau proses apabila dibandingkan dengan kondisi ideal. Namun kondisi ini tidak harus mengakibatkan kegagalan produk atau proses.

Kontaminasi silang

Pencemaran suatu bahan atau produk dengan bahan atau produk lain.

Kualifikasi Desain (KD)

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa desain yang diusulkan dari fasilitas, sistem dan peralatan sesuai untuk tujuan yang diinginkan.

Kualifikasi Instalasi (KI)

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan, bahwa fasilitas, sistem atau peralatan yang diinstalasi atau dimodifikasi memenuhi desain yang telah disetujui dan sesuai rekomendasi industri pembuat.

Kualifikasi Kinerja (KK)

Tindakan verifikasi yang didokumentasikan bahwa fasilitas, sistem dan peralatan, dapat berfungsi secara efektif dan berulang, berdasarkan metode proses dan spesifikasi produk.

Kualifikasi Operasional (KO)

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

Lot

Bagian tertentu dari suatu *batch* yang memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan. Apabila suatu produk diproduksi dengan proses terus-menerus, lot berarti suatu bagian tertentu yang dihasilkan dalam suatu satuan waktu atau satuan jumlah sedemikian rupa sehingga menjamin bagian ini memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan.

Manajemen Mutu

Semua aktivitas dari keseluruhan fungsi manajemen yang menentukan kebijakan mutu, sasaran, dan tanggung jawab serta penerapannya melalui antara lain perencanaan mutu, pengendalian mutu, pemastian mutu, dan peningkatan mutu di dalam sistem mutu.

Manajemen Pengetahuan

Pendekatan sistematis untuk mendapatkan, menganalisis, menyimpan dan menyebarluaskan informasi.

Manajemen Puncak

Posisi tertinggi dalam suatu perusahaan (misal *chairman/chairwoman, chief executive officer, managing director, president, executive directors, executive vice-presidents, dll.*) dan bertanggung jawab pada seluruh perusahaan.

Manajemen Risiko Mutu

Proses sistematis untuk menilai, mengendalikan, mengomunikasikan, dan mengkaji risiko terhadap mutu Obat sepanjang siklus-hidup produk.

Nomor *Batch*/Nomor Lot

Penandaan yang terdiri dari angka atau huruf atau gabungan keduanya, yang merupakan tanda pengenal suatu *batch*, yang memungkinkan penelusuran kembali riwayat lengkap pembuatan *batch* tersebut, termasuk seluruh tahap produksi, pengawasan dan distribusi.

Parameter Proses Kritis

Parameter proses yang variabilitasnya memiliki dampak terhadap atribut mutu kritis, sehingga perlu dipantau atau dikendalikan untuk menjamin bahwa proses menghasilkan mutu yang dikehendaki.

Pelulusan Produk

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

Pemasok

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

Pemasok yang Disetujui

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

Pembuatan

Seluruh rangkaian kegiatan dalam menghasilkan suatu Obat, meliputi produksi dan pengawasan mutu, mulai dari pengadaan bahan awal dan bahan pengemas, proses pengolahan, pengemasan sampai Obat jadi untuk didistribusi.

Penarikan Produk

Suatu proses penarikan kembali dari satu atau beberapa *batch* atau seluruh *batch* produk tertentu dari peredaran.

Pencemaran

Kemasukan cemaran kimiawi atau mikrobiologis, atau benda asing yang tidak diinginkan kepada atau ke dalam bahan awal atau produk antara atau produk jadi selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

Pendekatan Bracketing

Pendekatan validasi berbasis ilmiah dan risiko, misal hanya mencakup *batch* yang ekstrem dari faktor desain tertentu yang telah sebelumnya ditetapkan dan dipertimbangkan, antara lain kekuatan, ukuran *batch* dan/atau ukuran kemasan yang diuji selama validasi proses. Desain mengasumsikan bahwa validasi tahap antara tertentu telah diwakili oleh validasi aspek yang ekstrem. Apabila rentang kekuatan akan divalidasi, bracketing dapat diaplikasikan bila kekuatan tersebut identik atau sangat terkait dalam komposisi, misal rentang tablet yang dibuat dengan bobot kompresi yang berbeda terhadap granulasi awal yang serupa, atau rentang kapsul yang dibuat dengan mengisi bobot isi yang berbeda dari komposisi dasar yang sama terhadap ukuran cangkang kapsul yang berbeda. Bracketing dapat diaplikasikan pada ukuran wadah yang berbeda

atau pengisian yang berbeda dalam sistem penutupan wadah yang sama.

Pendekatan Tradisional

Pendekatan pengembangan produk dengan rentang operasional dan titik yang ditetapkan untuk parameter proses yang sudah dirancang untuk memastikan keberulangan.

Pengawasan Selama-Proses

Pemeriksaan yang dilaksanakan selama proses produksi untuk memonitor dan bila perlu melakukan penyesuaian parameter proses untuk memastikan produk memenuhi persyaratan spesifikasi. Pemeriksaan lingkungan dan peralatan dapat dianggap sebagai bagian dari pengawasan selama-proses.

Pengemasan

Semua tindakan, termasuk pengisian dan pelabelan, yang dilakukan pada produk ruahan untuk menghasilkan Obat jadi.

Catatan: Lazimnya proses pengisian steril tidak dianggap sebagai bagian dari pengemasan. Dalam hal ini produk ruahan steril adalah produk yang sudah terisi dalam kemasan primer sebelum dilanjutkan ke proses pengemasan akhir.

Pengendalian Perubahan

Sistem formal yang digunakan untuk mengkaji suatu usul perubahan atau perubahan yang terjadi yang mungkin memengaruhi status validasi suatu fasilitas, sistem, peralatan atau proses. Tujuannya adalah untuk menetapkan tindakan yang akan memastikan dan mendokumentasikan bahwa sistem tetap terjaga dalam keadaan tervalidasi.

Pengolahan

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

Pengolahan Ulang

Pengerjaan ulang seluruh atau sebagian *batch* produk yang tidak memenuhi kualitas pada suatu langkah tertentu dari proses produksi agar mutunya dapat diterima sesudah melalui satu atau lebih proses tambahan.

Penyangga Udara

Ruang tertutup berpintu dua atau lebih yang dihubungkan ke dua atau lebih ruang lain yang berbeda kelas kebersihan dan dimaksudkan untuk mengendalikan aliran udara saat pintu dari ruang lain terbuka. Suatu ruang penyangga udara dapat digunakan sebagai tempat lewat personel atau bahan yang akan digunakan produksi, dalam hal terakhir ini, ruang penyangga udara disebut juga "kotak penyangga". Ruang penyangga udara dapat juga berfungsi sebagai "ruang antara" menuju ruang bersih tempat penanganan barang steril.

Penyimpanan

Penyimpanan Obat dan bahan sampai pada saat digunakan.

Perolehan Kembali

Penambahan seluruh atau sebagian produk dari satu *batch* sebelumnya yang memenuhi kualitas yang ditetapkan ke *batch* berikut pada suatu langkah tertentu dari proses produksi.

Personel Penanggung Jawab

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

Produk Antara

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

Produk Jadi

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

Produk Kembalian

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

Produk Ruahan

Bahan yang telah selesai diolah dan masih memerlukan kegiatan pengemasan untuk menjadi Obat jadi.

Produksi

Seluruh kegiatan dalam pembuatan Obat, mulai dari penerimaan bahan, dilanjutkan dengan pengolahan, pengemasan dan pengemasan ulang, penandaan dan penandaan ulang sampai menghasilkan produk jadi.

Prosedur

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

Realisasi Produk

Pencapaian produk dengan atribut mutu yang memenuhi kebutuhan pasien, tenaga pelayanan kesehatan dan otoritas pemerintah serta persyaratan internal pelanggan.

Rekonsiliasi

Perbandingan jumlah teoritis dan aktual dari produk yang dihasilkan atau bahan yang dipakai, termasuk normal variasi yang diperbolehkan.

Risiko

Kombinasi kemungkinan terjadinya kejadian yang membahayakan serta tingkat keparahan bahaya tersebut.

Ruang Bersih

Ruang atau area di bawah pengawasan dan pengendalian lingkungan terhadap cemaran partikulat dan mikrob pada tingkat yang telah ditetapkan. Konstruksi dan penggunaan area ini dibuat sedemikian rupa untuk mengurangi masuknya, tumbuhnya dan tertahannya cemaran dalam ruang atau area.

Sanitasi

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

Sarana Pendukung

Area pendukung dalam pabrik di luar area produksi, laboratorium pengawasan mutu, penyimpanan dan kantor administrasi, misalnya kantin, fasilitas penyimpanan pakaian, ruang ganti pakaian, bengkel, ruang pemeliharaan hewan dan pencucian pakaian.

Sertifikasi *batch* produk jadi

Sertifikasi merupakan kegiatan pelulusan mutu *batch* sebelum *batch* tersebut diluluskan untuk dijual atau didistribusikan.

Siklus Hidup Produk

Seluruh tahap dalam usia produk mulai dari pengembangan awal sampai produk tersebut tidak dipasarkan lagi.

Sistem

Suatu kelompok peralatan dengan suatu maksud/tujuan yang sama.

Sistem Mutu

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

Sistem Tertutup

Sistem dimana Bahan Obat atau produk tidak terpapar lingkungan secara langsung selama pembuatan.

Spesifikasi Bahan

Deskripsi suatu bahan awal, produk antara, produk ruahan atau Obat jadi mengenai sifat kimiawi, fisis dan biologis jika ada. Spesifikasi tersebut menyatakan standar dan toleransi yang diperbolehkan yang biasanya dinyatakan secara deskriptif dan numeris.

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna

Satu set kebutuhan dari pemilik, pemakai dan tehnik yang penting dan cukup untuk membuat suatu desain sistem atau peralatan yang layak untuk memenuhi tujuan dari system atau peralatan.

Sponsor

Perorangan, perusahaan, institusi atau organisasi yang mempunyai tanggung jawab dalam melaksanakan, mengelola dan/atau membiayai suatu uji klinik.

Status

Penggolongan bahan atau produk dalam hubungan dengan diterima (atau tidak diterima) untuk penggunaan, pengolahan lanjut atau distribusi. Terminologi yang digunakan dapat berupa "Karantina", "Diluluskan", "Ditahan", atau "Ditolak".

Steril

Bebas dari mikroorganisme viabel.

Sterilitas

Konsep ketiadaan mutlak dari mikroorganisme hidup.

Sterilisasi

Inaktivasi atau pengurangan mikrob hidup sampai batas yang dapat diterima, yang dilakukan dengan cara yang sesuai.

Strategi pengendalian

Serangkaian pengendalian yang terencana, berdasarkan pemahaman terhadap proses dan produk terkini guna memastikan performa proses dan mutu produk. Pengendalian dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait Bahan Obat dan material produk Obat serta komponen, kondisi operasional fasilitas dan peralatan, pengawasan selama-proses, spesifikasi produk jadi dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian.

Studi Stabilitas

Serangkaian uji yang didesain untuk mendapatkan jaminan stabilitas suatu produk, yaitu pemeliharaan spesifikasi suatu produk yang dikemas dalam bahan pengemas yang telah ditentukan dan disimpan dalam kondisi penyimpanan yang telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

Tanggal Kedaluwarsa

Tanggal yang diberikan pada tiap wadah produk (umumnya pada label) yang menyatakan sampai tanggal tersebut produk diharapkan masih tetap memenuhi spesifikasinya, bila disimpan dengan benar. Ditetapkan untuk tiap *batch* dengan cara menambahkan masa simpan pada tanggal pembuatan.

Tanggal Uji Ulang

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

Tren

Istilah statistika yang merujuk kepada petunjuk atau nilai perubahan variabel.

Validasi

Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai dengan prinsip CPOB, bahwa prosedur, proses, material kegiatan atau sistem, pengawasan akan senantiasa mencapai hasil yang diharapkan.

Validasi Konkuren

Validasi yang dilakukan pada kondisi di luar kebiasaan, dijustifikasi berdasar manfaat besar bagi pasien, dimana pelaksanaan protocol validasi dilakukan bersamaan dengan *batch* validasi yang akan dipasarkan.

Validasi Pembersihan

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan untuk menghilangkan produk sebelumnya atau bahan pembersih yang dipakai pada peralatan sampai batas residu maksimum yang secara sains dianggap aman.

Validasi Proses

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses yang dilaksanakan dalam batas parameter yang ditetapkan dapat secara efektif dan berulang menghasilkan produk jadi yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang ditetapkan sebelumnya.

Sponsor

Perorangan, perusahaan, institusi atau organisasi yang mempunyai tanggung jawab dalam melaksanakan, mengelola dan/atau membiayai suatu uji klinik.

Status

Penggolongan bahan atau produk dalam hubungan dengan diterima (atau tidak diterima) untuk penggunaan, pengolahan lanjut atau distribusi. Terminologi yang digunakan dapat berupa "Karantina", "Diluluskan", "Ditahan", atau "Ditolak".

Steril

Bebas dari mikroorganisme viabel.

Sterilitas

Konsep ketiadaan mutlak dari mikroorganisme hidup.

Sterilisasi

Inaktivasi atau pengurangan mikrob hidup sampai batas yang dapat diterima, yang dilakukan dengan cara yang sesuai.

Strategi pengendalian

Serangkaian pengendalian yang terencana, berdasarkan pemahaman terhadap proses dan produk terkini guna memastikan performa proses dan mutu produk. Pengendalian dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait Bahan Obat dan material produk Obat serta komponen, kondisi operasional fasilitas dan peralatan, pengawasan selama-proses, spesifikasi produk jadi dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian.

Studi Stabilitas

Serangkaian uji yang didesain untuk mendapatkan jaminan stabilitas suatu produk, yaitu pemeliharaan spesifikasi suatu produk yang dikemas dalam bahan pengemas yang telah ditentukan dan disimpan dalam kondisi penyimpanan yang telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

Validasi Prospektif

Validasi yang dilakukan sebelum pelaksanaan produksi rutin dari produk yang akan dipasarkan.

Verifikasi Pembersihan

Pengumpulan bukti melalui analisis kimia setelah tiap *batch*/kampanye untuk menunjukkan bahwa residu dari produk sebelumnya atau bahan pembersih telah direduksi hingga di bawah level maksimum produk sebelumnya yang diperbolehkan dan ditetapkan secara ilmiah.

Verifikasi Proses Berkesinambungan

Pendekatan alternatif terhadap validasi proses dengan pemantauan dan penilaian performa proses produksi secara berkelanjutan.

Verifikasi Proses Pasca Pemasaran Selama Siklus Hidup Produk

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses selalu dalam keadaan terkendali selama Produksi skala komersial.

Design Space

Kombinasi dan interaksi multi dimensi dari masukan yang bervariasi, misal atribut mutu bahan dan parameter proses, yang telah dibuktikan memberikan pemastian mutu produk. Bekerja dalam rentang design space tidak dianggap sebagai perubahan. Keluar dari rentang tersebut dianggap sebagai perubahan dan biasanya perlu persetujuan regulator untuk perubahan setelah persetujuan. Design space diajukan oleh perusahaan dan memerlukan pengkajian dan persetujuan regulator.

Dispensing

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

State of Control

Suatu kondisi yang meliputi serangkaian pengendalian yang secara konsisten dapat menjamin performa proses dan mutu produk yang berkesinambungan.

Quality by Design

Suatu pendekatan sistematis (dalam pengembangan produk) yang dimulai dengan mendefinisikan target dan penekanan pada pemahaman proses dan pengendalian proses, berdasar justifikasi ilmiah dan manajemen risiko mutu.

Plt. KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

LUCIA RIZKA ANDALUSIA